

**HUBUNGAN STATUS GIZIMIKRO FOLAT, VITAMIN B₁₂,
SENG DAN VITAMIN A PRA SUPLEMENTASI DENGAN
PENCAPAIAN KADAR HEMOGLOBIN HARAPAN IBU
HAMIL**



**Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai derajat S2**

**TRI RETTAGUNG DIANA
NIM: G4A0 00 010**

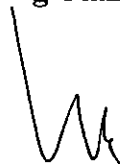
**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

TESIS
HUBUNGAN STATUS GIZIMIKRO FOLAT, VITAMIN B₁₂, SENG DAN
VITAMIN A PRA SUPLEMENTASI
DENGAN PENCAPAIAN KADAR HEMOGLOBIN HARAPAN
IBU HAMIL

Oleh:
Tri Rettagung Diana
G4A00010

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 16 September 2003
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Pembimbing Utama

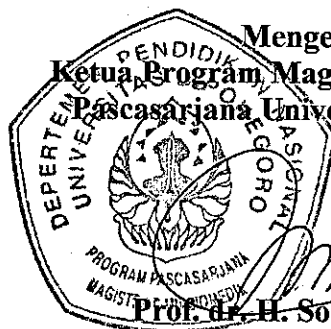


Dr. dr. Hertanto Wahyu Subagio, MS
NIP. 130 808 729


Pembimbing kedua



dr. Kusmiyati DK, MKes
NIP. 131 252 961



Mengetahui,
Ketua Program Magister Ilmu Biomedik
Pascasarjana Universitas Diponegoro


Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA
NIP. 130 352 549

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	2248/T/mb/04
Tgl.	12 Feb 04

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	
Tgl.	

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, September 2003

Tri Rettagung Diana

KATA PENGANTAR

Pertama penulis panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah memberi limpahan anugrah sehingga penulis dapat mengikuti pendidikan dan menyelesaikan tesis ini. Dalam kesempatan ini penulis ingin menghaturkan ucapan terima kasih dan penghargaan kepada semua pihak yang telah membantu penulis secara moril dan materiil, menjaga motivasi selama penulis menyelesaikan pendidikan ini.

1. Kepada pembimbing utama Dr dr Hertanto WS, MS yang telah sudi menjadi pembimbing dengan penuh kesabaran, selalu memberi motivasi agar segera menyelesaikan pendidikan. Beliau juga bersedia memberikan sebagian data untuk penulisan tesis ini. Di tengah kesibukan yang begitu banyak beliau masih mau meluangkan waktu untuk penulis, kepada beliau penulis haturkan penghargaan dan terima kasih yang tidak terhingga.
2. Kepada pembimbing kedua dr Kusmiyati DK, MKes yang dengan kesabaran selalu membimbing dan memberi motivasi kepada penulis. Penulis haturkan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya.
3. Terima kasih penulis ucapkan pada para penguji dan nara sumber, dr C Suharti, PhD,Sp. PD-KHOM, Prof dr Fatimah Muis, MS, SpGM, dr Pujadi, SU, dr Apoina K, MKes atas masukan dan saran-saran yang telah diberikan. Ucapan terima kasih juga penulis haturkan pada Dr dr Endang Purwaningsih, MPH yang secara khusus memberi bimbingan, arahan dan dan motivasi pada penulis.
4. Terima kasih penulis ucapkan kepada Prof dr H Soebowo, Sp.PA ketua program studi biomedik yang telah memberi ijin kepada penulis untuk menempuh pendidikan S2.

5. Terima kasih penulis ucapkan kepada ketua Yayasan Ibu Kartini Ny Hj Elok S Ismail yang telah berkenan memberi ijin sekaligus memberi beasiswa kepada penulis.
6. Kepada direktur AKS Ibu Kartini Semarang Dra Sri Harini Suprpto yang telah memberi ijin dan memohonkan beasiswa kepada penulis, selalu memberi motivasi untuk maju dan menjaga hati penulis.
7. Terima kasih penulis ucapkan kepada teman-teman satu angkatan, terutama Nur Khasanah, Spd yang bersama-sama berjuang dalam suka dan duka serta selalu saling mendukung dan memotivasi.
8. Terima kasih penulis ucapkan kepada kedua almarhum orang tua penulis yang selalu mendoakan, memberi kasih sayang kepada penulis, yang meninggal ketika penulis sedang menyelesaikan tesis ini.
9. Kepada teman-teman di AKS Ibu Kartini Semarang yang selalu mendukung, mendoakan penulis dan membantu menyelesaikan tugas penulis di kantor.
10. Terima kasih penulis ucapkan kepada Sumartono, Spd yang memberi keleluasaan penulis untuk melanjutkan studi ketika kedua putri kami masih kecil, mendorong dan mendoakan penulis. Kepada Aliffia Putri Dito dan Bahana Safiria Dito penulis ucapkan terimakasih atas doa dan kasih sayang mereka.

Akhir kata penulis memohon maaf yang tulus dan sebesar-besarnya apabila selama penulis berinteraksi dengan berbagai pihak selama penulisan tesis ini, ada hal-hal yang kurang berkenan, baik karena penulis sengaja atau tidak.

RIWAYAT HIDUP

Data Pribadi :

- 1. Nama : Tri Rettagung Diana
- 2. Tempat/tgl lahir : Purwodadi, 27 September 1968
- 3. Nama suami : Sumartono, Spd
- 4. Nama anak : 1. Aliffia Putri Dito
2. Bahana Safiria Dito
- 5. Alamat : Perum Gedawang Permai Blok D no 2
Banyumanik Semarang

Pendidikan :

- 1. SD : SD Kristen 1 Purwodadi 1976-1981
- 2. SMP : SMP Negeri 1 Purwodadi 1981-1984
- 3. SMA : SMA Negeri 1 Purwodadi 1984-1987
- 4. S1 : IKIP Negeri Semarang
Fakultas Pendidikan Teknologi dan Kejuruan
1987-1992

Pekerjaan :

Sebagai staf pengajar di AKS Ibu Kartini Semarang 1993 sampai sekarang

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
ABSTRAK	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1. Latar Belakang Masalah	1
1.1. Perumusan Masalah	4
1.2. Tujuan Penelitian	4
1.3. Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Metabolisme besi	6
2.2. Mekanisme pembentukan hemoglobin	13
2.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi pembentukan hemoglobin	16
2.4. Kehamilan	22
BAB 3 RANCANGAN PENELITIAN	31
3.1. Kerangka Teori dan Kerangka Konseptual	31
3.2. Hipotesis Penelitian	34
3.3. Rancangan Penelitian	35
3.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	36
3.5. Tempat Penelitian	38
3.6. Prosedur Penelitian	38
3.7. Populasi dan sampel	38
3.8. Pengumpulan, pengolahan dan analisis data	39
3.9. Jadwal penelitian	42

BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	43
4.1. Hasil penelitian	43
4.1.1. Gambaran status gizi sampel	43
4.1.2. Asupan zat gizi selama suplementasi	44
4.1.3. Keberhasilan suplementasi besi	44
4.2. Pengujian hipotesis	45
4.2.1. Pengujian hipotesis nomor 1	46
4.2.2. Pengujian hipotesis nomor 2	47
4.2.3. Pengujian hipotesis nomor 3	48
4.2.4. Pengujian hipotesis nomor 4	49
4.2.5. Pengujian hipotesis nomor 5	50
4.3. Pembahasan	51
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN	54
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN-LAMPIRAN	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Metabolisme besi dalam tubuh	7
2. Mekanisme pengambilan besi oleh sel-sel epitel duodenum dan transportnya melintasi sel epitel menuju plasma dari kapiler subepitel	10
2. Mekanisme sintesis hemoglobin dalam eritrosit yang sedang berkembang	15
4. Penyebab timbulnya anemia hipokromik dan mikrositik	16
5. Pembentukan dan maturasi eritrosit	16
6. Kebutuhan besi selama kehamilan	24
7. Kurva nilai hemoglobin ibu hamil yang mendapat suplementasi besi	29
8. Kerangka teori	33
9. Kerangka konseptual penelitian	34
10. Diagram kasus kontrol	35

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi operasional	36
2. Status gizi ibu hamil pra suplementasi	43
3. Status gizimikro folat, B ₁₂ , seng dan vitamin A pra suplementasi dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan	44
4. Besar risiko defisiensi folat dengan pencapaian hb harapan	45
5. Besar risiko defisiensi B12 dengan pencapaian hb harapan	46
6. Besar risiko defisiensi seng dengan pencapaian hb harapan	47
7. Besar risiko defisiensi vitamin A dengan pencapaian hb harapan	48
8. Model akhir uji regresi logistik untuk variabel terpengaruh dalam mencapai hb harapan	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Data asupan	62
2. Tabel frekwensi perhitungan kadar hb harapan dan status gizi	63
3. Pengujian hipotesis nomor 1	64
4. Pengujian hipotesis nomor 2	65
5. Pengujian hipotesis nomor 3	66
6. Pengujian hipotesis nomor 4	67
7. Pengujian hipotesis nomor 5	68
8. Penentuan kadar hb harapan	69

ABSTRAK

Prevalensi anemia ibu hamil tinggi terutama di negara-negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia. Penanggulangan anemia ibu hamil dengan suplementasi besi folat sudah lama berjalan namun prevalensi anemia masih tinggi. Kemungkinan target yang ditetapkan terlalu tinggi atau karena defisiensi zat gizimikro yang lain mempengaruhi hasil suplementasi besi. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari hubungan antara status gizimikro folat, B₁₂, seng dan vitamin A pra suplementasi dengan pencapaian kadar hb harapan.

Rancangan penelitian ini adalah kasus kontrol. Populasi sebanyak 60 sampel yang telah dikumpulkan materinya pada penelitian primer. Kasus diperoleh dari sampel yang tidak dapat mencapai kadar Hemoglobin harapan sebanyak 20 sampel dan kontrol sebanyak 40 sampel. Status folat, vitamin B₁₂, seng dan vitamin A dinyatakan sebagai variabel paparan. Pencapaian kadar hemoglobin harapan ditetapkan sebagai variabel efek. Status besi dan albumin diperhitungkan sebagai variabel perancu. Analisis dilakukan dengan menghitung rasio odds secara bivariat, analisis secara multivariat menggunakan regresi logistik majemuk.

Pada semua sampel tidak ada yang mengalami defisiensi albumin, sedangkan defisiensi vitamin B₁₂, folat dan seng cukup tinggi. Asupan zat gizi, selama suplementasi tidak berbeda bermakna antara yang berhasil mencapai kadar hb harapan maupun yang tidak. Besar risiko antara kelompok yang defisiensi folat dan tidak dalam mencapai hb harapan sebesar 2,25 (95% CI 0,76 - 6,73). Pada defisiensi vitamin B₁₂ OR-nya sebesar 0,89 (95% CI = 0,75 - 6,73). Besar risiko defisiensi seng sebesar 3,31 (95% CI = 1,01- 6,73) sedangkan pada vitamin A OR-nya sebesar 16,71 (95% CI = 1,84 -151,34). Pada pengujian dengan regresi logistik majemuk yang terdapat dalam model akhir adalah status vitamin A sehingga variabel yang paling mempengaruhi pencapaian kadar hemoglobin harapan adalah vitamin A.

ABSTRACT

Anemia prevalence in pregnancy is remarkably high worldwide, particularly in developing countries such as Indonesia. Supplementation programs to overcome anemia in pregnant women have been carried out over a long period of time, but the prevalence of anemia is still high. It may be because the target defined is too high or other micronutrient deficiency has influenced the result of iron supplementation programs.

This study was a case control study. A total sample of 60 pregnant women were obtained. Twenty cases were subjects who could not reach the expected hemoglobin level, while the rest were determined as control groups. Exposure variables were the level of folic acid, vitamin B₁₂, zinc and vitamin A. Expected hemoglobin level achievement was the dependent variable. While iron and protein status was considered as confounding variables. Bivariate analysis was conducted by calculating odds ratio, while multivariate analysis was carried out using multiple logistic regression.

There was no subject with albumin deficiency, while the prevalence of vitamin B₁₂, folic acid and zinc deficiency was sufficiently high. There were no significant differences in food intake between those who could and who could not reach the expected hemoglobin level. The odds ratio of subjects who were and were not folic acid deficient was 2.25 (95% CI = 0.75 – 6.79). The odds ratio for vitamin B₁₂, zinc and vitamin A were 0.89 (95% CI = 0.75 – 6.73), 3.31 (95% CI = 1.01 – 10.86), and 16.7 (95% CI = 1.84 – 151.84) respectively. The final model found in the multiple logistic regression was vitamin A. Therefore it could be concluded that only vitamin A is significantly associated with expected hemoglobin level achievement.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.LATAR BELAKANG MASALAH

Prevalensi anemia di dunia sangat tinggi terutama di negara-negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia.^{1,2} Di Indonesia prevalensi anemia tinggi untuk semua golongan usia, yaitu berkisar antara 40,5% -57,9 %, sedangkan prevalensi anemia pada ibu hamil sebesar 50,9 %. Di Jawa tengah prevalensi anemia ibu hamil 58,1 %.^{1,2,3}

Anemia merupakan suatu keadaan tubuh yang ditandai dengan defisiensi pada ukuran dan jumlah eritrosit atau kadar hemoglobin yang tidak mencukupi untuk fungsi pertukaran O₂ dan CO₂ diantara jaringan dan darah.^{4,5} Berdasarkan ukuran sel dan kadar hemoglobin, anemia digolongkan sebagai anemia makrositik, hipokromik, mikrositik, normokromik. Penyebab tersering dari anemia adalah kekurangan zat gizi yang diperlukan untuk sintesis eritrosit terutama besi, asam folat dan vitamin B₁₂.⁴

Anemia dapat disebabkan oleh berbagai hal, dan yang paling sering terjadi adalah anemia gizi. Di antara penyebab anemia gizi, anemia gizi besi dianggap sebagai penyebab terbanyak. Anemia gizi besi dapat disebabkan karena perdarahan kronik, asupan yang tidak adekuat dan peningkatan kebutuhan seperti pada masa pertumbuhan dan kehamilan.^{1,2} Selama ini diketahui bahwa defisiensi

besi bukan satu-satunya penyebab anemia namun bila prevalensi anemia tinggi, defisiensi besi dianggap sebagai penyebab utama.^{5,6,7} Oleh sebab itu, suplementasi besi dianggap sebagai salah satu cara yang sangat bermanfaat dalam mengatasi masalah anemia.^{8,9}

Penanggulangan anemia sudah cukup lama berjalan namun prevalensi anemia masih tinggi. Anemia memang masih merupakan masalah pelik karena anemia adalah dampak dari berbagai sebab. Di Indonesia, penanggulangan anemia diprioritaskan pada suplementasi pil besi karena sebagian besar anemia dianggap kekurangan zat besi.¹⁰ Hasil suplementasi ferro sulfat terhadap ibu hamil menunjukkan bahwa 60 % ibu hamil responsif terhadap suplementasi ini dan lainnya tetap anemia.¹¹

Berbagai masalah diperkirakan mempengaruhi hasil suplementasi besi folat, dan kebanyakan masalah yang diungkapkan meliputi pengelolaan program seperti distribusi tablet besi, dosis yang tidak tepat dan kepatuhan sasaran.^{1,2,12} Evaluasi hasil suplementasi besi biasanya dilakukan dengan mengukur dan membandingkan dengan kenaikan hemoglobin sesudah suplementasi. Padahal pada kehamilan setiap ibu akan mengalami perubahan fisiologis. Perubahan fisiologis ini yang menyebabkan terjadinya peningkatan volume plasma darah. Hal inilah yang menyebabkan wanita hamil mengalami penurunan kadar hemoglobin walaupun telah mendapat suplementasi besi. Penurunan kadar hemoglobin pada kehamilan disebabkan karena hemodilusi. Hemodilusi akan mengalami puncaknya pada pertengahan kehamilan.¹³ Pada penelitian di Karangawen mengatakan bahwa

bahwa evaluasi keberhasilan suplementasi besi dengan mengukur kadar hemoglobin harapan lebih sesuai karena mengikuti kecenderungan pada kurva pencapaian kadar hemoglobin ibu hamil yang mendapat suplementasi besi yang telah dibuat oleh Central for Disease Control (CDC).¹⁴ Sehingga dalam penelitian ini menggunakan tolok ukur pencapaian kadar hemoglobin harapan yang lebih tepat karena memperhitungkan usia kehamilan dan kecenderungan kurva yang telah dibuat oleh CDC.

Kondisi status zat-zat gizimikro pra suplementasi belum banyak diteliti, apakah akan mempengaruhi hasil suplementasi besi folat. Secara teori status salah satu zat gizimikro saling berinteraksi dengan zat gizimikro yang lain. Dalam interaksi antar zat gizimikro ini, ada dua jenis interaksi yang mungkin terjadi. Interaksi pertama yang mungkin ialah saling bersaing saat diabsorpsi atau defisiensi pada salah satu zat gizimikro akan mempengaruhi metabolisme zat gizimikro yang lain.¹⁵

Hasil penelitian di Cina menunjukkan bahwa meskipun 80% wanita menderita anemia namun hanya 17% saja yang penyebabnya adalah kekurangan besi, 44% lainnya terjadi karena kekurangan salah satu atau lebih vitamin B.¹⁶ Penelitian di Karangawen Jawa Tengah menunjukkan bahwa status vitamin A dan seng ibu hamil mempengaruhi hasil suplementasi besi folat.¹⁴ Sedangkan pustaka lain menyebutkan bahwa konsentrasi asupan besi yang tinggi akan mempengaruhi absorpsi tembaga dan seng karena mempunyai bilangan valensi yang sama.¹⁷ Penelitian di Malawi menunjukkan bahwa defisiensi zat gizimikro cukup tinggi

pada ibu hamil.¹⁸ Asupan vitamin A dan beta karoten juga akan meningkatkan absorpsi besi dari sumber non hem yang akan meningkatkan kadar hemoglobin.¹⁹ Defisiensi folat dan vitamin B₁₂ akan mempengaruhi replikasi Deoxideribonucleic Acid (DNA) dan proses pembelahan sel yang pada gilirannya mengganggu pembentukan hemoglobin.^{4,20}

Dengan penjelasan di atas maka timbul permasalahan sebagai berikut.

1.2. PERUMUSAN MASALAH

Apakah status gizimikro folat, vitamin B₁₂, seng dan vitamin A pra suplementasi mempengaruhi pencapaian kadar Hb harapan hasil suplementasi besi folat pada ibu hamil?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan umum

Mempelajari hubungan antara status gizimikro pra folat, vitamin B₁₂, seng dan vitamin A suplementasi dengan pencapaian Hb harapan hasil suplementasi besi folat pada ibu hamil.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mendiskripsikan status folat ibu hamil pra suplementasi.
2. Mendiskripsikan status vitamin B₁₂ ibu hamil pra suplementasi.
3. Mendiskripsikan status seng ibu hamil pra suplementasi.
4. Mendiskripsikan status vitamin A ibu hamil pra suplementasi
5. Mendiskripsikan pencapaian kadar Hb harapan ibu hamil pasca suplementasi.

6. Menganalisa hubungan antara gizimikro folat, vitamin B₁₂, seng dan vitamin A dengan pencapaian kadar Hb harapan ibu hamil pasca suplementasi.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Memberi informasi tambahan mengenai hubungan status gizimikro folat, vitamin B₁₂, seng dan vitamin A dengan pencapaian kadar Hb harapan pada ibu hamil.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. METABOLISME BESI

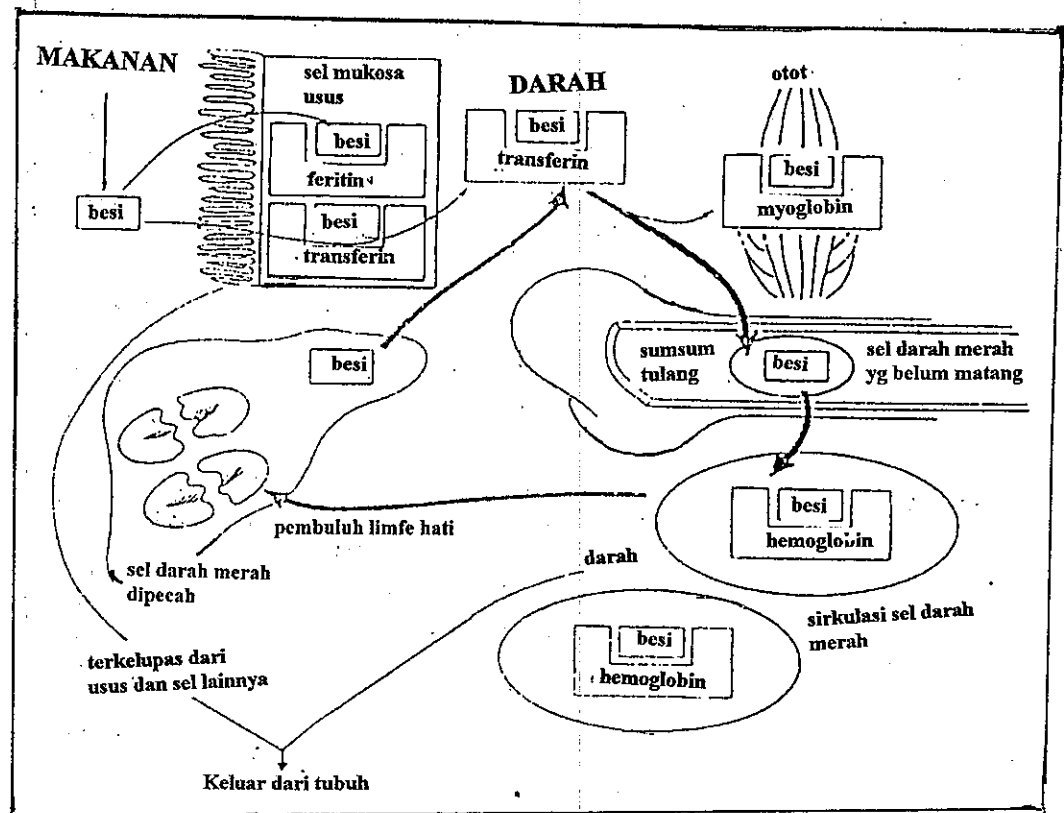
Besi merupakan zat gizimikro yang paling banyak terdapat dalam tubuh manusia dan hewan, yaitu sebanyak 3-5 gram di dalam tubuh manusia dewasa. Besi di dalam hemoglobin mempunyai fungsi penting yaitu sebagai alat angkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, dan sebagai bagian terpadu berbagai reaksi enzim di dalam jaringan tubuh.⁶

Walaupun banyak terdapat di dalam makanan, banyak penduduk dunia termasuk di Indonesia kekurangan zat besi. Sejak tiga puluh tahun terakhir kekurangan besi diakui berpengaruh terhadap produktivitas kerja, penampilan kognitif dan sistem kekebalan.⁶

Besi di dalam tubuh berubah-ubah di antara dua bentuk ion ferro dan ferri. Kemampuan ini mendukung peran biologi yang penting dalam transport oksigen dan reaksi reduksi oksidasi, khususnya pernafasan seluler, suatu proses yang menghasilkan energi bagi sel-sel tubuh.^{21,22}

Transferin adalah protein pembawa yang mengangkut besi dalam aliran darah dan feritin menangkap besi sebagai cadangan dalam sel-sel mukosa. Sel-sel mukosa usus berumur sekitar tiga minggu, sehingga cadangan ini dipersiapkan untuk mengatasi kebutuhan besi dalam jangka waktu pendek.²¹

Besi yang diabsorpsi ditangkap oleh protein darah transferin, kemudian dibawa ke sumsum tulang dan setiap jaringan dapat mengambil sesuai kebutuhan. Sumsum tulang dan hati mengambilnya dalam jumlah yang besar untuk dipakai dalam pembuatan eritrosit.²¹ Metabolisme besi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Metabolisme besi dalam tubuh.
(dimodifikasi dari Whitney EN RS Rolfes²¹)

2.1.1. Absorpsi besi

Absorpsi besi terutama terjadi pada bagian atas usus halus, duodenum dan bagian atas jejunum. Absorpsi dalam jumlah kecil terjadi pada

lambung. Hanya 10 % besi yang ada di sereal, sayuran dan kacang-kacangan yang dapat diabsorpsi, sedangkan besi yang terdapat dalam daging dan ikan dapat diabsorpsi lebih banyak yaitu sekitar 30% dan 15%. Ada dua bentuk besi dalam makanan yaitu besi hem (organik) dan non hem (anorganik). Meskipun proporsi besi hem bervariasi pada jaringan hewan, jumlahnya sekitar sepertiga dari semua jaringan hewan. Sisanya duapertiga dari semua jaringan hewan dan semua besi dari tumbuhan termasuk dalam besi non heme.^{23,24}

Besi heme diabsorpsi oleh mukosa usus dalam bentuk kompleks porphirin yang utuh. Absorpsi besi dari makanan lebih efisien dibandingkan besi anorganik dan tidak tergantung vitamin C atau khelasi ikatan besi. Besi hem biasanya hanya 5-10% dari besi dalam diet, namun absorpsinya dapat mencapai 25%. Kebalikannya besi non hem dalam duodenum dan jejunum harus dalam bentuk larutan bila akan diabsorpsi. Besi ini diionkan oleh asam lambung, direduksi menjadi bentuk fero dan dikhelasi substansi yang bisa melarutkan seperti asam askorbat, gula dan asam amino yang mengandung sulfur.^{8,9,23}

Absorpsi besi dapat meningkat karena beberapa faktor, antara lain makanan yang banyak mengandung besi heme, kebutuhan tubuh yang sedang meningkat (seperti pertumbuhan, menstruasi dan kehamilan), adanya zat pemacu absorpsi seperti vitamin C, protein hewani, ketika deposit besi dalam feritin di mukosa intestinum sedikit, serta ketika

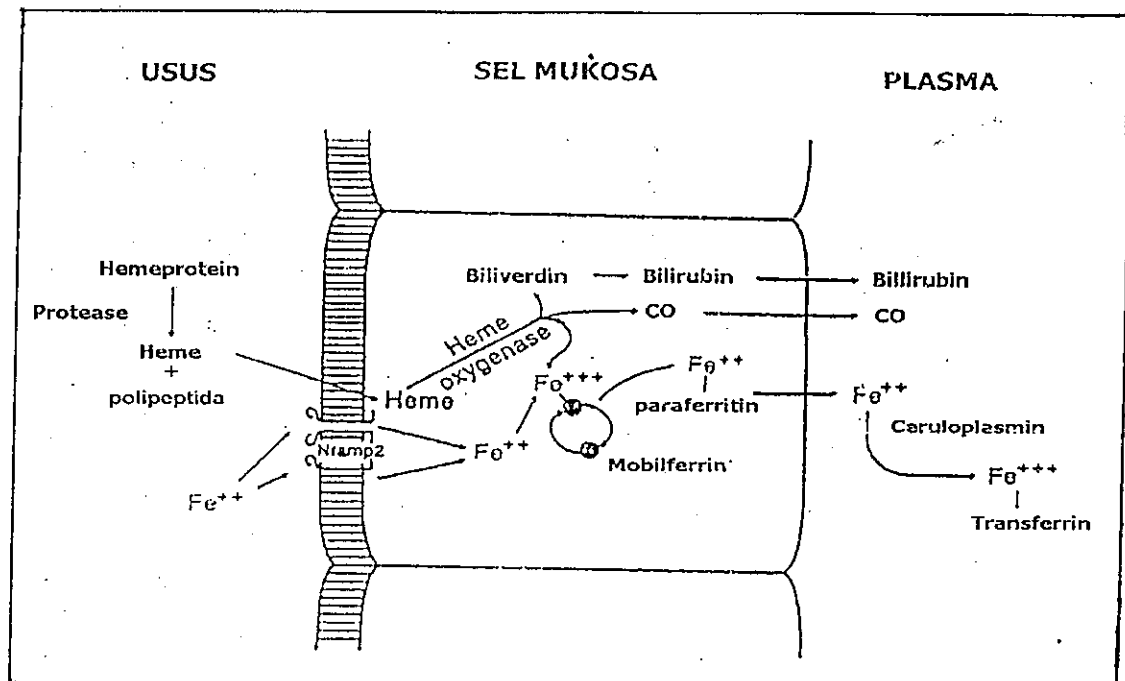
sintesis hemoglobin meningkat. Sebaliknya, absorpsi besi dapat terganggu karena makanan yang banyak mengandung besi non heme, terlalu banyak deposit besi dalam feritin di mukosa intestinum, banyaknya zat penghambat absorpsi besi misalnya fitat, pektin, tanin dan polifenol.^{8,9,23}

Pada tingkat seluler, lintasan besi melalui enterosit memerlukan suatu pembawa logam yang dapat melewati tiga rintangan seluler, yaitu membran apical, sitosol dan membran basolateral agar dapat masuk ke dalam sirkulasi.²⁵

- Membran apical

Sebelum masuk *brush border* mukosa usus, atom besi harus melintasi lapisan mukosa. Selanjutnya besi Nramp2 (*Natural resistance-associated macrophage protein 2*) atau DMT1 (*Divalent metal transporter1*), juga merupakan suatu protein transmembran. DMT1 banyak diekspresikan pada permukaan lumen *brush border* dari enterosit usus kecil bagian atas yang telah matang. DMT1 tidak dijumpai pada membran basolateral enterosit dan enterosit yang belum matang dari *crypts*. Ekspresi DMT1 di *brush border* dari enterosit duodenal, bertanggung jawab terhadap transport besi fero dari lumen duodenal di dalam enterosit. Selain itu ekspresi DMT1 endosom bertanggungjawab pada transport besi ferro dari endosom

dan lisosom ke dalam sitoplasma semua sel selain sel enterosit matang.^{22,25,26,27}



Gambar 2. Mekanisme pengambilan besi oleh sel-sel epitel duodenal dan transportnya melintasi sel epitel menuju plasma dari kapiler-kapiler subepitel. (disalin dari Fairbank VF²⁶)

- Besi dalam sitosol

Lalu lintas besi dalam tingkat molekuler setelah diabsorpsi melalui membran apical enterosit masih belum diketahui. Protein-protein intestinal yang dapat mengikat besi kemungkinan terlibat sebagai protein-protein

chaperon yang membawa besi ke organel-organel seluler khusus atau protein intraseluler lain. *Protein chaperone* tersebut adalah mobilferrin dan paraferitin.^{25,26}

Setelah terbentuk kompleks besi-Nramp2 atau kompleks besi-integrin, akhirnya membentuk kompleks dengan mobilferrin. Besi kemudian ditransfer ke paraferitin yang juga berperan sebagai protein transpor besi di sitoplasma yang membawa besi ke sisi serosal sel.^{18,26}

- Besi pada sisi basolateral

Ketika besi dibawa dari mukosa ke sisi serosal dari enterosit, besi ditransport dalam bentuk ferro dan terikat pada protein-protein sitoplasmik. Kemudian besi dioksidasi menjadi bentuk ferri untuk dapat dipompa keluar dari enterosit dan terikat dengan transferin. Hal ini dikerjakan oleh seruloplasmin yang mengandung delapan atom tembaga dalam keadaan divalent (bervalensi2). Tembaga seruloplasmin direduksi oleh besi dan membentuk formasi ion-ion cupro di seruloplasmin dan ion ferri di transferin.²⁰

Selain itu pada sisi basolateral ada protein *Ireg1* (*Iron Regulator 1*) yaitu suatu protein transmembran yang berperan dalam pengeluaran besi dari sel. Transport oleh *Ireg1* membutuhkan Fe^{2+} yang dioksidasi menjadi Fe^{3+} , dan memerlukan mediator protein yang disebut *hephaestin*.²⁷

Hephaestin adalah suatu protein transmembran yang mengandung tembaga dan homolog dengan seruloplasmin. Sebelum disebut *hephaestin* pada pustaka terdahulu protein ini disebut *glycosyl-phosphatidinol (GPI)-anchored ceruloplasmin*.²⁵ *Hephaestin* banyak diekspresikan di enterosit dari villus duodenum, jejunum dan ileum serta colon. Pada tikus yang mengalami penurunan ekspresi *hephaestin*, pengambilan besi dari lumen ke dalam sel enterosit berjalan normal, tetapi besi tidak ditransfer ke darah portal, malahan besi terakumulasi di enterosit, dan hilang selama *turn over* epitel intestinal. Hal ini mengakibatkan anemia dengan tanda-tanda seperti defisiensi besi.²⁷

2.1.2. Transport besi

Besi yang dioksidasi dan dipompa keluar dari enterosit akan berikatan dengan transferin. Transferin adalah protein yang disintesis dalam hepar, mengangkut besi dalam plasma ke seluruh bagian tubuh yang membutuhkan termasuk ke eritoblas untuk digunakan dalam sintesis hem. Transferin mempunyai kemampuan untuk membawa dua atom besi.²⁸

Mekanisme transport besi adalah besi dalam bentuk teroksidasi yang terikat oleh transferin akan ditangkap oleh reseptor transferin yang ada dipermukaan sel. Kompleks tersebut akan masuk dalam membran plasma, kemudian besi dilepaskan dari transferin sedangkan

transferin tetap terikat dengan reseptor transferin. Transferin dan reseptor transferin akan menempel kembali pada membran plasma sel selanjutnya transferin lepas dari reseptor transferin untuk masuk dalam sirkulasi kembali.²⁸

2.1.3. Simpanan Besi

Simpanan besi tubuh dalam bentuk feritin dan hemosiderin. Besi dalam bentuk feritin berkisar antara 5-30% dari seluruh besi dalam tubuh. Sejumlah kecil feritin dalam tubuh mencerminkan simpanan besi dalam tubuh.¹⁷ Besi dalam bentuk feritin intraseluler juga dapat dimobilisasi untuk diangkut ke sumsum tulang. Untuk mobilisasi tersebut besi dari pusat inti feritin harus direduksi dan dipindahkan ke plasma agar dapat diikat oleh transferin.²⁷

2.2. MEKANISME PEMBENTUKAN HEMOGLOBIN

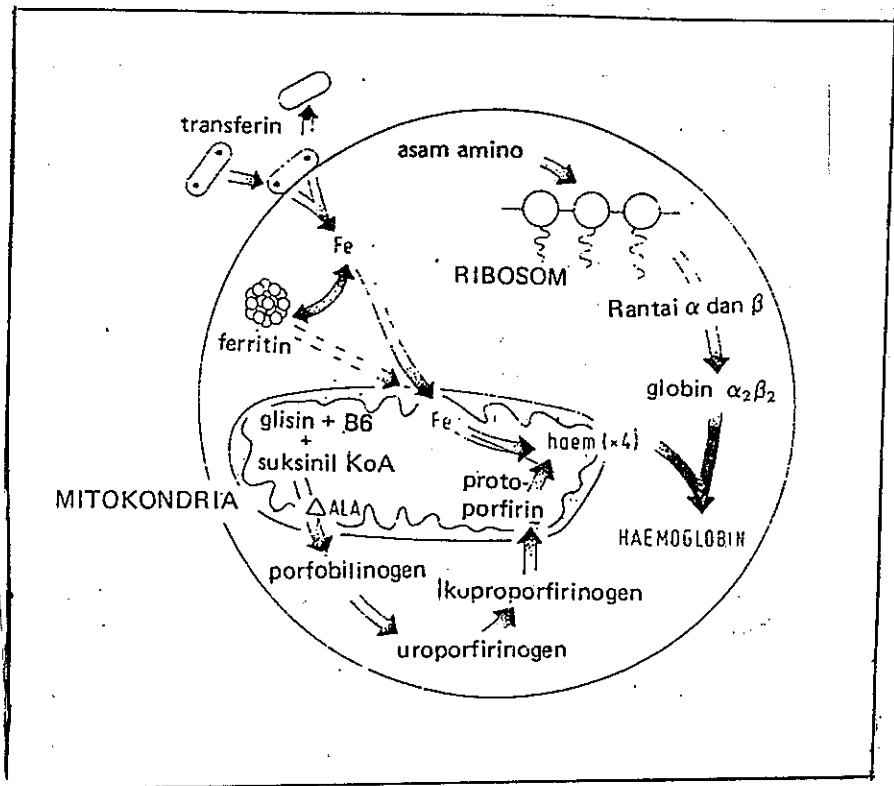
Hemoglobin adalah suatu pigmen pembawa oksigen pada sel darah merah. Setiap molekul hemoglobin adalah konjugasi dari suatu protein (globin) dan empat molekul hem.²⁹

Pengukuran hemoglobin banyak digunakan untuk tes penapisan anemia defisiensi besi. Kandungan hemoglobin yang rendah pada darah merupakan indikator yang dapat dipakai pada anemia gizi, yang kemungkinan disebabkan oleh suatu defisiensi besi, tembaga, asam folat vitamin B₁₂ dan protein.^{18,29}

Nilai hemoglobin tergantung pada umur, jenis kelamin dan ras.³⁰ Konsentrasi hemoglobin <11 g/l dipakai sebagai batas nilai untuk menentukan anemia selama kehamilan.¹²

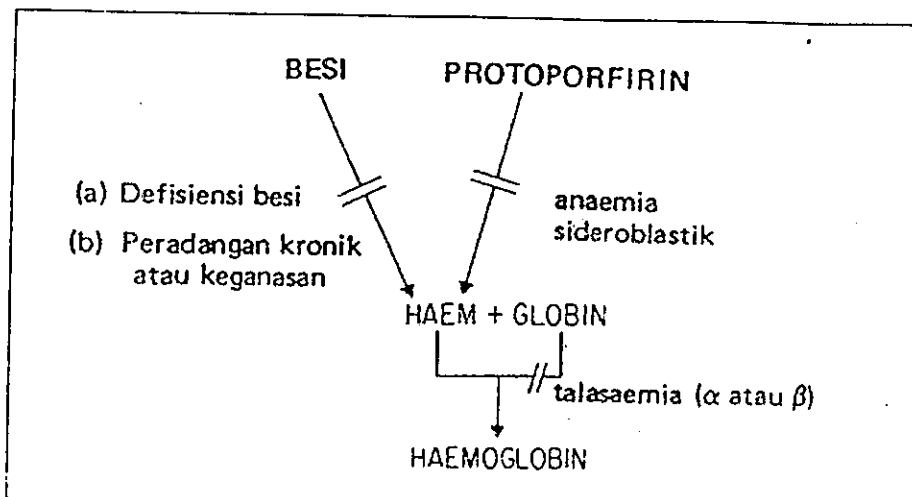
Fungsi utama eritrosit adalah membawa O₂ ke jaringan dan mengembalikan CO₂ dari jaringan ke paru-paru. Untuk dapat menjalankan fungsi tersebut eritrosit mengandung protein khusus yaitu hemoglobin. Setiap eritrosit mengandung sekitar 640 juta molekul hemoglobin. Pada umumnya setiap molekul hemoglobin orang dewasa (Hb A) terdiri dari empat rantai peptida $\alpha_2\beta_2$. Darah orang dewasa normal juga mengandung hemoglobin lain dalam jumlah kecil, yakni Hb F dan Hb A₂ yang mengandung rantai α dan juga rantai γ dan δ sebagai pengganti rantai β .^{4,19}

Sintesis hem terjadi pada mitokondria lewat serangkaian proses biokimia. Diawali dari kondensasi glisin dan suksinil ko enzim A yang dikatalisis oleh enzim *δ -aminolaevulinic acid (ala) synthetase* dengan pyrodoksal fosfat (vitamin B6) sebagai ko enzim. Reaksi ini dipacu oleh eritropoetin. Protoporfirin yang terbentuk, bergabung dengan besi (dalam bentuk ferro) untuk membentuk hem. Setiap molekul hem bergabung dengan rantai globin yang dibuat di poliribosom. Satu tetramer yang terdiri dari empat rantai globin, masing-masing dengan hemnya membentuk satu molekul hemoglobin.⁴ Proses tersebut dapat dilihat pada gambar 3.



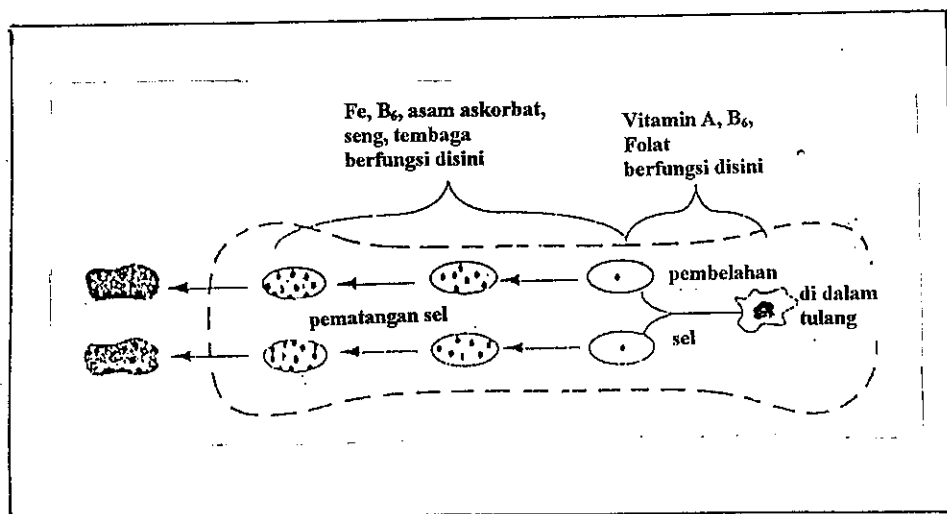
Gambar 3. Mekanisme sintesis hemoglobin dalam eritrosit yang sedang berkembang (dimodifikasi dari Hofbrand AV dan Pettit JE⁴)

Defisiensi besi, inflamasi kronik dan keganasan dapat menghambat produksi hem sehingga menyebabkan terjadinya anemia hipokromik mikrositik. Kegagalan sintesis proporfirin (pada anemia sideroblastik) atau sintesis globin (pada α atau β talasemia) serta keracunan timbal akan memberikan gambaran anemia juga.⁴ Kemungkinan penyebab terjadinya anemia hipokromik mikrositik dan tahap-tahap sintesis hemoglobin terganggu dapat dilihat pada gambar 4. Sekalipun banyak penyebab anemia namun pada daerah dengan prevalensi anemia tinggi, diduga kuat sebagian penyebabnya adalah defisiensi besi.^{5,7,8}



Gambar 4. Penyebab timbulnya anemia hipokromik dan mikrositik (dimodifikasi dari Hofbrand AV dan Petit JE⁴)

Pembentukan dan maturasi eritrosit dapat dilihat pada gambar 5, dalam gambar tersebut banyak zat gizimikro mempengaruhi pembentukan dan maturasi eritrosit seperti besi, seng, vitamin C, vitamin B₁₂, vitamin A, vitamin B₆ dan folat.²⁰



Gambar 5. Pembentukan dan maturasi eritrosit. (dimodifikasi dari Berdanier CD²⁰)

2.3. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PEMBENTUKAN HEMOGLOBIN

Dari penjelasan tentang mekanisme pembentukan hemoglobin dapat kita ketahui bahwa terjadinya sintesis hemoglobin yang pada akhirnya akan menentukan kadar hemoglobin tidak hanya dipengaruhi besi saja. Kadar hemoglobin juga sangat dipengaruhi oleh zat gizimikro yang lain seperti vitamin A, seng, vitamin B₁₂, status asam folat, status tembaga dan status protein. Kadar hemoglobin dipengaruhi pula oleh perdarahan yang disebabkan oleh infeksi malaria dan kecacingan juga akan mempengaruhi kadar hemoglobin.⁵

Pada ibu hamil kadar hemoglobin selain ditentukan oleh hal yang disebutkan di atas ditentukan oleh perubahan fisiologis yang terjadi pada saat kehamilan. Ibu hamil mengalami peningkatan kebutuhan zat gizi untuk pertumbuhan janin, cadangan untuk proses laktasi dan persiapan melahirkan.³⁰ Pada saat kehamilan akan terjadi peningkatan volume plasma sel darah merah yang akan menurunkan kadar hemoglobin yang disebut dengan hemodilusi. Selain itu juga terjadi perubahan fisiologis pada ibu hamil yang menyebabkan terganggunya asupan makanan, asupan zat besi, serta absorpsi dan utilasi zat besi. Pada tiap trimester terjadi keadaan spesifik baik dalam kebutuhan zat gizi maupun penggunaannya dalam tubuh.^{13,30,31}

2.2.1. Perdarahan

Penyebab utama terganggunya sintesis hemoglobin adalah kehilangan darah yang terjadi di uterus atau dari traktus gastrointestinalis. Gangguan yang terjadi pada gastrointestinal biasanya terjadi karena varises oesopagus, hiatus hernia,

ulkus pektikum, gastrotomi parsial, karsinoma lambung, kolon atau rektum, kecacingan, wasir, divertikulus serta trauma seperti kecelakaan.^{3,4}

2.2.2. Peningkatan kebutuhan besi

Kebutuhan besi akan meningkat pada masa pertumbuhan seperti pada masa bayi, remaja, masa kehamilan, laktasi dan pada wanita yang mengalami menstruasi. Bila pada masa-masa tersebut kecukupan akan besi tidak terpenuhi maka akan terjadi defisiensi besi yang menyebabkan sintesis hemoglobin terganggu.⁴

2.2.3. Malabsorpsi besi

Malabsorpsi besi dapat terjadi karena banyak zat yang menghambat absorpsi besi seperti fitat, tanin, pektin dan polifenol selain itu juga terganggunya absorpsi besi karena penyakit coeliac.^{4,5}

2.2.4. Asupan yang kurang mencukupi

Asupan zat besi yang kurang mencukupi banyak terjadi pada negara-negara yang sedang berkembang karena konsumsi protein banyak berasal dari nabati yang ketersediaan biologis (*bioavailability*) besinya rendah.³

2.2.5. Interaksi zat gizimikro dalam metabolisme besi dan pembentukan hemoglobin

Status dan manipulasi terhadap satu atau lebih zat gizimikro dalam tubuh akan mempengaruhi metabolisme zat gizimikro yang lain.¹⁵ Zat gizimikro yang mungkin berinteraksi dengan besi dalam fungsinya pada sintesis

hemoglobin cukup banyak antara lain adalah asam folat, vitamin B₁₂, vitamin A, vitamin C, seng dan tembaga.^{15,16,32,33}

Vitamin A adalah zat gizi esensial yang larut dalam lemak dan dibutuhkan untuk berbagai fungsi tubuh yang penting. Pengaruh utamanya adalah pada diferensiasi sel yang berdampak pada sistem kekebalan. Defisiensi vitamin A ternyata meningkatkan risiko kematian maternal, berhubungan dengan kejadian prematur, retardasi pertumbuhan intrauterin, berat badan lahir yang rendah dan perdarahan antepartum.^{34,35,36}

Metabolisme vitamin A dan besi berhubungan, dalam pengertian status vitamin A mempengaruhi metabolisme besi.³⁷ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin A dapat menyebabkan anemia yang hanya dapat disembuhkan dengan pemberian vitamin A.^{38,39} Asupan vitamin A dan beta karoten ternyata meningkatkan absorpsi besi dari sumber non heme.⁴⁰ Terdapat hubungan antara status retinol dengan indikator-indikator status besi, baik pada anak maupun pada ibu hamil.⁴¹ Dalam penelitian di Malawi menunjukkan bahwa defisiensi zat gizimikro cukup tinggi pada ibu hamil dengan anemia.¹⁸ Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan asupan vitamin A meningkatkan status besi tubuh dan suplementasi besi dan vitamin A lebih efektif dari pada besi saja.^{42,43}

Pada status vitamin A yang rendah pada beberapa penelitian berhubungan dengan jumlah simpanan besi yang tinggi di hati dan limpa tikus. Berarti

pada defisiensi vitamin A terjadi gangguan mobilisasi besi yang mempengaruhi pembentukan hemoglobin.^{32,38,44}

Retinol dan besi sama-sama diangkut oleh *negative phase protein*, yakni *retinol binding protein* dan transferin. Sintesis kedua protein ini tertekan bila terjadi infeksi. Selain itu pada infeksi juga menyebabkan mobilisasi besi dikurangi untuk mencegah penggunaan besi oleh bakteri. Dengan kemampuan vitamin dalam melawan infeksi maka pada asupan vitamin A yang adekuat akan menyebabkan penurunan derajat infeksi. Bila derajat infeksi menurun maka sintesis *retinol binding protein* dan transferin normal kembali dan mobilisasi besi dari cadangan lancar, sehingga dapat terjadi eritropoesis.^{38,39}

Zat gizimikro lain yang berhubungan dengan pembentukan hemoglobin adalah seng.^{13,45,46} Peran penting seng pada tubuh adalah pada pertumbuhan dan pembelahan sel, yaitu proses sintesis dan degradasi protein. Seng dibutuhkan pula untuk mempertahankan kelangsungan berbagai proses metabolisme, stabilisasi struktur membran sel dan mengaktifkan hormon pertumbuhan serta peran seng dalam sistem kekebalan.^{34,47}

Interaksi tak langsung antara besi dengan seng adalah pada peran seng dalam sintesis protein transferin yaitu protein pengangkut besi, serta karena defisiensi seng juga menurunkan sistem kekebalan yang dapat mengganggu metabolisme besi.^{27,28,46,48}

Sedangkan interaksi tembaga dengan pembentukan hemoglobin adalah karena pada defisiensi tembaga dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim feroksidase, enzim feroksidase berfungsi dalam perubahan besi ferro menjadi ferri. Bila besi ferro tidak diubah menjadi besi ferri maka tidak dapat diikat oleh transferin. Hal ini akan menyebabkan pasokan besi untuk eritopoesis menurun dan dapat menyebabkan anemia.^{25,49}

Interaksi besi dan folat adalah peranan folat pada metabolisme asam nukleat. Pada defisiensi folat akan menyebabkan gangguan pematangan inti eritrosit yang pada gilirannya akan menyebabkan gangguan dalam replikasi DNA dan proses pembelahan sel. Keadaan ini akan mempengaruhi kinerja seluruh sel tubuh termasuk sel yang berperan dalam sintesis hemoglobin.⁵⁰

Defisiensi folat akan menyebabkan gangguan metabolisme DNA dan bila berkelanjutan akan menyebabkan kerusakan DNA dan gangguan ekspresi gen.⁵¹ Dari sisi pandang eritopoesis, defisiensi folat akan menyebabkan gangguan pematangan eritrosit, yang menyebabkan munculnya sel darah merah dengan bentuk dan ukuran yang abnormal. Kondisi ini disebut sebagai anemia megaloblastik.^{4,52} Defisiensi dan gangguan dalam metabolisme folat akan menyebabkan gangguan replikasi DNA dan proses pembelahan sel. Keadaan ini akan mempengaruhi kinerja seluruh sel tubuh termasuk sel yang berperan dalam pembentukan hemoglobin. Biasanya defisiensi folat seiring

dengan defisiensi besi. Pada populasi dengan prevalensi defisiensi besi rendah maka prevalensi defisiensi folat juga rendah.⁵²

Vitamin B₁₂ mempunyai fungsi untuk mengubah folat menjadi bentuk aktif, dan berperan dalam fungsi normal metabolisme semua sel, terutama sel-sel saluran cerna, sumsum tulang dan jaringan saraf. Vitamin B₁₂ merupakan kofaktor dua jenis enzim pada manusia, yaitu *methionin sintetase* dan *metilmalonil-KoA mutase*.^{20,34}

Reaksi metionin sintetase melibatkan asam folat. Gugus metil 5-metil tetrahydrofolat dipindahkan ke kobalamin untuk membentuk metil kobalamin yang kemudian memberikan gugus metil ke homosistein. Produk akhir adalah metionin, kobalamin, tetrahydrofolat yang akan dibutuhkan dalam pembentukan poliglutamil folat dan 5,10-metil tetrahydrofolat, yang merupakan kofaktor timidilat sintetase dan akhirnya untuk sintesis DNA. Terjadinya anemia megaloblastik pada kekurangan vitamin B₁₂ dan folat terletak pada peranan B₁₂ dalam reaksi yang dipengaruhi oleh *methionin sintetase* ini.^{20,34}

Reaksi *metilmalonil KoA* mutase terjadi pada mitokondria sel dan menggunakan *deoksiadenosilkobalamin* sebagai ko faktor. Reaksi ini mengubah *metilmalonil-KoA* menjadi *suksinil KoA*.^{20,34}

2.4. KEHAMILAN

Perubahan-perubahan fisiologis yang terjadi pada kehamilan menyebabkan terganggunya asupan makanan, asupan, absorpsi dan utilasi besi. Pada tiap

trimester terjadi keadaan yang spesifik baik dalam kebutuhan zat gizi maupun penggunaannya dalam tubuh.^{13,30, 31,54}

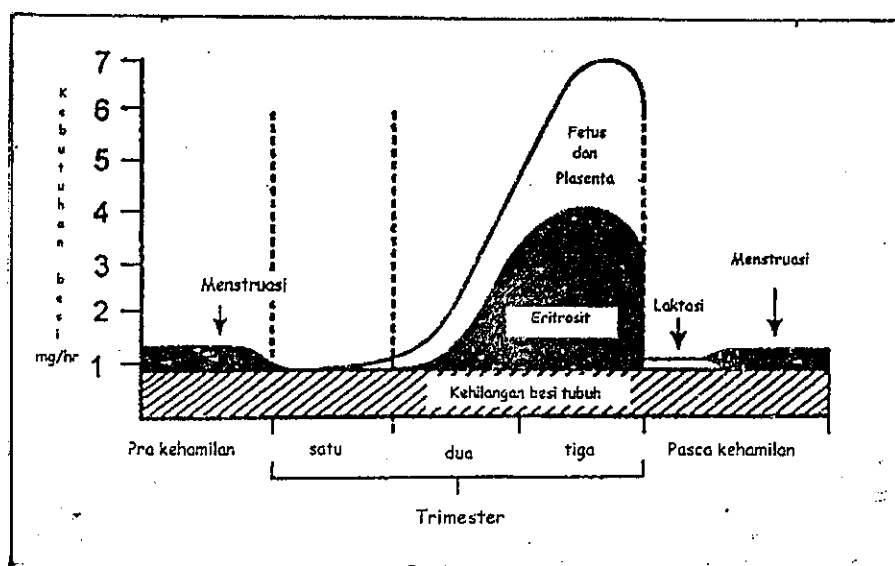
2.3.1. Kebutuhan besi pada kehamilan

Kebutuhan besi selama kehamilan pada tiap trimester kehamilan tidak merata distribusinya. Pada trimester pertama, terjadi penurunan kebutuhan karena tidak terjadi menstruasi. Selama menstruasi kebutuhan besi sekitar 1,5 mg/hari pada trimester pertama menurun sekitar 0,5 mg/hari. Berarti penghematan 0,56 mg besi /hari atau 160 mg selama kehamilan. Ekskresi besi melalui saluran cerna, kulit dan urin hanya sekitar 0,8 mg/hari atau 230 mg selama kehamilan.^{13,31} Pada waktu itu terjadi perubahan hemodinamika awal berupa vasodilatasi umum dan mulai terjadi kenaikan volume plasma dalam jumlah sedikit secara perlahan. Terjadi pula penurunan aktivitas eritropoetik, dengan penurunan jumlah eritrosit dan retikulosit dalam jumlah kecil, serta peningkatan konsentrasi feritin serum.^{31,54}

Pada trimester kedua kebutuhan besi mulai meningkat dan akan terus meningkat sampai kehamilan berakhir. Pada saat itu terjadi kenaikan volume darah sampai lebih dari 45%, volume plasma sekitar 50%, jumlah eritrosit juga akan meningkat sebesar 35%. Peningkatan jumlah eritrosit membutuhkan sekitar 450 mg pada perempuan dengan berat badan 55 kg. Pada beberapa penelitian terjadi penurunan kadar hemoglobin sebesar 1 g/dl. Ketika kehamilan berlanjut, kebutuhan besi untuk pertumbuhan janin

meningkat dan mencapai puncaknya pada trimester III kehamilan. Jumlah besi dalam tubuh bayi adalah sekitar 270 mg dengan berat badan bayi > 3 kg.³¹

Kebutuhan besi selama kehamilan mencapai 1190 mg, hal ini dihitung dari kehilangan besi selama persalinan, besi dalam plasenta dan besi dari tali pusat. Besi sejumlah tersebut akan dikembalikan sebagai cadangan bila kehamilan berakhir dan dikurangi penurunan jumlah kebutuhan karena tidak mengalami menstruasi.^{31,53} Gambaran kebutuhan besi selama kehamilan dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Kebutuhan besi selama kehamilan.
(dimodifikasi dari Bothwell³¹)

Untuk dapat memenuhi kebutuhan besi yang sedemikian besar perlu dipertimbangkan dinamika absorpsi besi selama kehamilan. Pada beberapa penelitian diketahui bahwa terjadi peningkatan absorpsi besi seiring dengan

usia kehamilan, yaitu absorpsi besi pada awal kehamilan berkurang dan meningkat sedikit sampai usia kehamilan 16 minggu selanjutnya meningkat hingga usia kehamilan 30 minggu.^{13,31,53} Hal lain yang mempengaruhi absorpsi besi adalah dosis besi yang diberikan, absorpsi menurun bila dosis lebih besar.^{13,31} Di negara-negara sedang berkembang seperti Indonesia, ketersediaan biologis besi dalam makanan penduduknya rendah sehingga jumlah besi yang terabsorpsi setiap hari juga lebih rendah.³¹

Kebutuhan besi menurut tabel AKG di Indonesia adalah 45 mg/hari, sehingga total kebutuhan besi selama kehamilan adalah 1000 mg.⁵⁵

2.4.2. Anemia pada kehamilan

Apabila pada kehamilan, tubuh kekurangan beberapa zat gizi maka akan terjadi anemia. Anemia adalah kekurangan zat gizi yang diperlukan untuk sintesis eritosit, terutama besi, vitamin B₁₂ dan asam folat. Selebihnya merupakan akibat dari berbagai kondisi seperti perdarahan, kelainan genetik, penyakit kronik atau keracunan.^{4,9}

Ada tiga tahap perkembangan anemia defisiensi besi. Tahap pertama adalah deplesi besi yang ditandai dengan penurunan simpanan besi di dalam hati. Pada tahap ini tingkat besi transport dan hemoglobin normal, tetapi konsentrasi serum feritin menurun. Tahap kedua adalah *iron deficient erythropoiesis* yang ditandai dengan turunnya besi plasma dan jenuh transferin, kadar hemoglobin sudah mulai menurun namun konsentrasi protoporfirin eritrosit meningkat. Tahap ketiga adalah tahap final dari

defisiensi besi, disebabkan cadangan besi sudah terkuras dan terjadi penurunan besi dalam sirkulasi. Gambaran utamanya adalah penurunan konsentrasi hemoglobin dan hematokrit, penurunan lebih parah pada besi serum ($< 40\mu\text{g/dL}$) dan feritin ($<10\ \mu\text{g/dl}$), meningkatnya protoporfirin eritrosit ($>200\mu\text{g/dL}$) dan *total binding capacity* ($>410\ \mu\text{g/dL}$).¹⁷

Gejala klinis yang muncul merefleksikan gangguan fungsi dari berbagai sistem dalam tubuh antara lain penurunan kinerja fisik, gangguan neurologik yang dimanifestasikan dalam perubahan perilaku, anorexia, pica serta perkembangan kognitif yang abnormal pada anak. Sering pula terjadi abnormalitas pertumbuhan, gangguan fungsi epitel, dan berkurangnya keasaman lambung.^{9,17}

Anemia sebagai akibat kekurangan gizi disebut sebagai anemia gizi, yang sebagian besar disebabkan kekurangan besi lazim disebut anemia gizi besi. Anemia gizi besi ditandai dengan ukuran eritrosit yang kecil (mikrositik) serta kadar hemoglobin yang rendah. Keadaan ini merupakan tahap lanjut dari defisiensi besi dan muncul setelah kekurangan besi berlangsung lama.^{4,19} Secara garis besar, anemia gizi besi disebabkan oleh asupan besi yang rendah, absorpsi yang kurang adekuat, perdarahan kronik dan peningkatan kebutuhan seperti pada pertumbuhan dan kehamilan.^{8,9,34} Salah satu tanda dini defisiensi besi adalah penurunan kekebalan berupa gangguan pada imunitas seluler dan aktivitas fagosit netrofil.^{56,57}

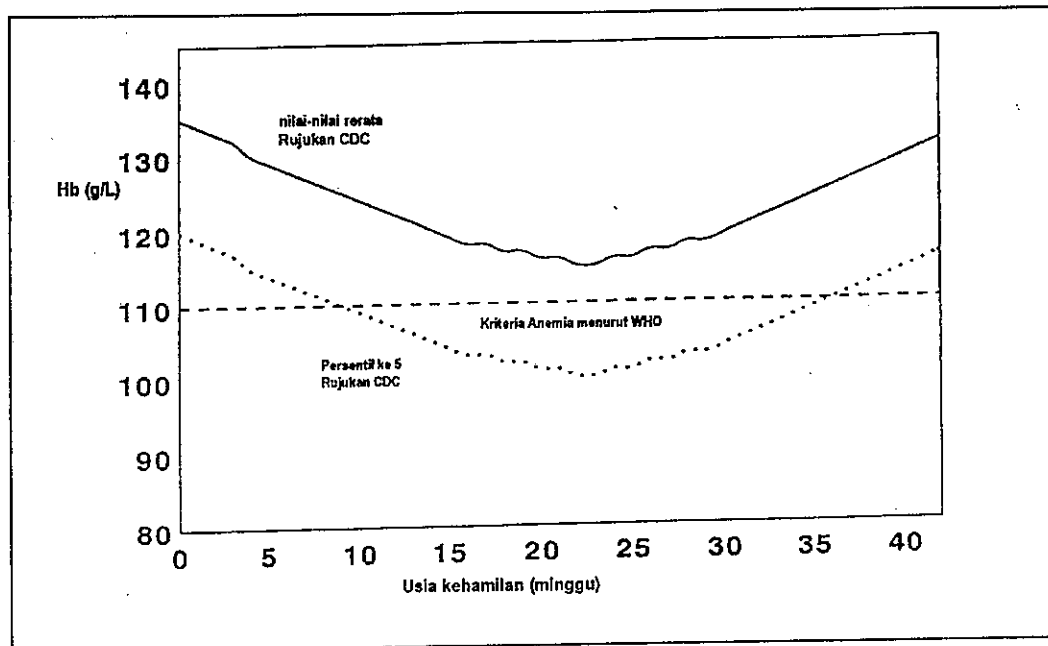
hamil.³ Pemberian zat besi setiap hari juga menyebabkan penurunan absorpsi besi oleh mukosa usus.⁵⁹

Pemberian dosis besi folat telah dilakukan dan hasilnya menunjukkan bahwa pemberian suplementasi besi dua kali seminggu akan meningkatkan kepatuhan mengkonsumsi tablet besi dan peningkatan kadar Hb yang tidak berbeda dengan pemberian dosis harian.^{60,61,62} Sedangkan pemberian suplementasi pada balita di Cina menunjukkan bahwa efektifitas dosis besi harian dan mingguan sama dengan penurunan efek samping yang berarti.⁶³ Demikian pula dengan penelitian pada gadis remaja di Peru⁶² dan ibu hamil di Indonesia.^{64,65} antara dosis harian dan mingguan menunjukkan efektivitas yang sama.. Dosis harian akan menyebabkan efek samping yang lebih banyak dan menurunkan kepatuhan.⁶⁰

2.3.3. Evaluasi suplementasi besi dengan pencapaian kadar Hb harapan

Suplementasi besi sering dinyatakan gagal dalam meningkatkan kadar hemoglobin ibu. Ada pendapat yang mengatakan bahwa penyebabnya adalah target pencapaian kadar hemoglobin yang ditetapkan mungkin tidak sesuai. Target yang terlalu tinggi justru akan menyebabkan suplementasi menggunakan dosis yang terlalu besar pula, yang justru akan menurunkan tingkat absorpsi besi. Selain itu tahap-tahap perubahan fisiologis selama kehamilan, utamanya hemodilusi perlu dipertimbangkan dalam menilai keberhasilan suplementasi besi. Dari pengalaman yang dikumpulkan di Amerika Serikat pada kelompok ibu-ibu hamil yang mendapat suplementasi

besi, kadar Hbnya cenderung menurun pada trimester ke-2 dan baru setelah minggu ke 24 kehamilan, suplementasi memberi respon kadar Hb yang meningkat.¹³



**Gambar 7. Kurva nilai hemoglobin yang disuplementasi besi.
(Dimodifikasi dari Bothwell³¹)**

Pada gambar 7 terlihat bahwa garis ambang batas yang dibuat oleh WHO yang melintang pada garis horisontal yang menunjukkan kadar hemoglobin 11g/dl. Selain itu juga ditampilkan dua kurva sejajar yaitu kurva nilai rerata dan kurva persentil ke-5 nilai rerata rujukan yang disusun oleh Central for Disease Control (CDC) Departemen Kesehatan Amerika dari kadar hemoglobin ibu hamil yang mendapat suplementasi besi selama

kehamilan. Dua kurva tersebut membentuk huruf V dengan titik terbawah pada usia kehamilan ke 24 minggu.³¹

Dengan memperhatikan hal tersebut di atas maka evaluasi keberhasilan suplementasi tidak tepat bila hanya membandingkan peningkatan kadar hemoglobin sebelum dan sesudah suplementasi. Evaluasi dengan mempertimbangkan usia kehamilan, agaknya merupakan pilihan yang lebih baik. Sehingga suplementasi dapat dikatakan berhasil bila mengikuti kecenderungan pada kurva tersebut. Pada setiap kegiatan suplementasi perlu diketahui usia kehamilan sasaran, hal ini berhubungan dengan kurva CDC, sehingga dapat diramalkan nilai kadar hemoglobin yang diharapkan yang akan dicapai pada akhir kegiatan. Nilai hemoglobin tersebut dapat ditentukan dengan ekstrapolasi pada kurva persentil ke-5 CDC sebagai acuan.¹⁴

BAB 3

RANCANGAN PENELITIAN

3.1. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL

Berdasarkan uraian yang terdapat dalam tinjauan pustaka maka disusunlah sebuah kerangka teori sebagai terlihat pada gambar 8.

Evaluasi keberhasilan suplementasi diukur dari pencapaian kadar hemoglobin harapan yang diperoleh dari ekstrapolasi kurva yang telah dibuat oleh CDC. Dalam pencapaian kadar hemoglobin harapan ini hal yang paling berperan adalah status besi sehingga dilakukan suplementasi besi. Status beberapa zat gizimikro seperti asam folat, vitamin B₁₂, status seng dan status vitamin A pada keadaan defisiensi dianggap sebagai variabel paparan. Sedangkan status tembaga tidak dimasukkan sebagai variabel paparan sebab defisiensi tembaga sangat jarang terjadi pada kehamilan. Variabel kepatuhan minum tablet besi folat dapat dikontrol dengan pemberian tablet secara langsung oleh petugas lapangan. Pada variabel asupan zat penghambat absorpsi besi dapat dikendalikan, karena pemberian suplementasi diawasi sedemikian rupa sehingga tidak dikonsumsi bersama dengan teh, kopi dan obat-obatan yang menghambat absorpsi besi.

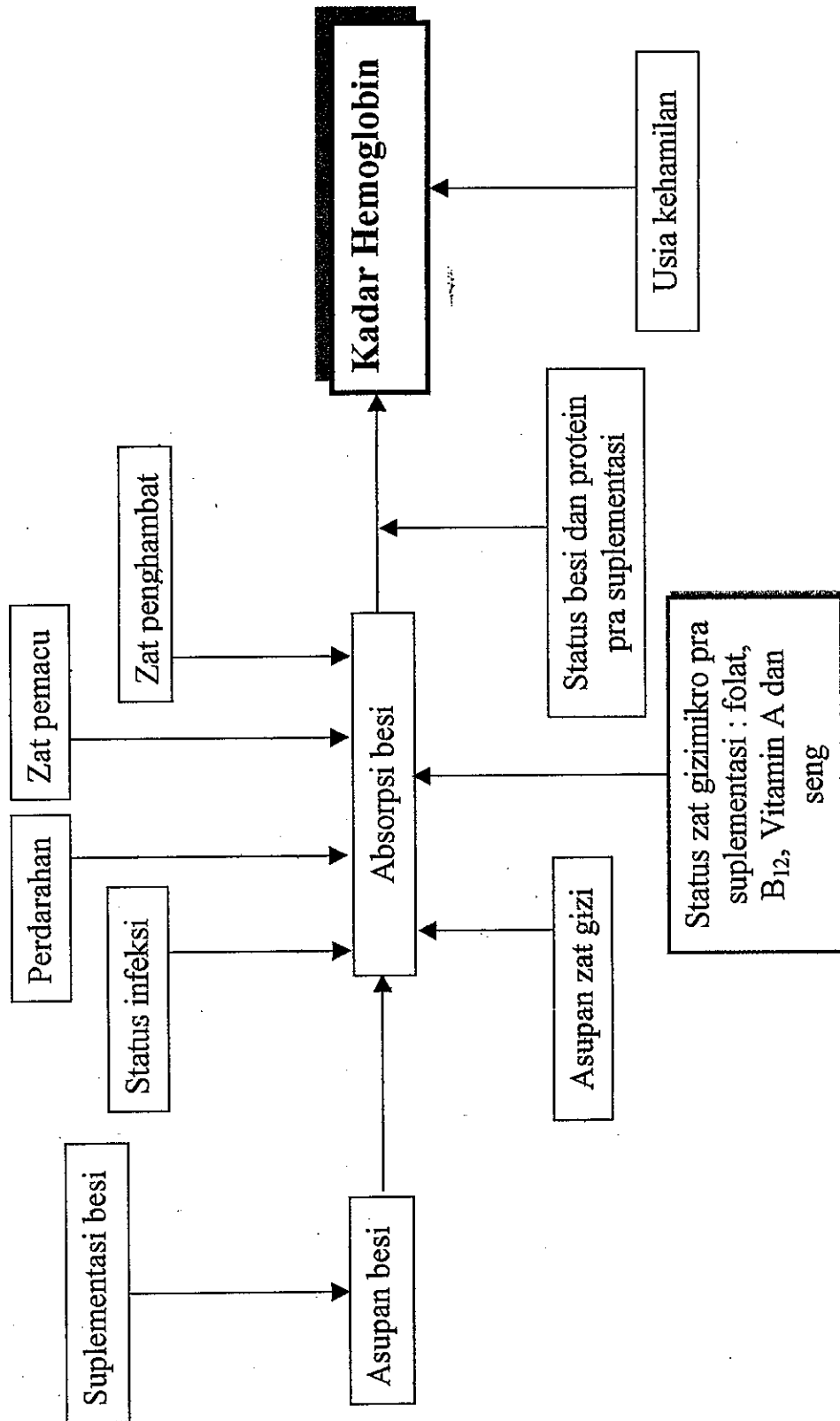
Asupan zat penghambat absorpsi lain seperti konsumsi fitat, dianggap terkendali karena asupan fitat sangat tergantung pada pola makan setempat. Penelitian ini dilakukan pada daerah yang tidak terlalu luas sehingga dianggap memiliki pola makan yang hampir sama.

Asupan zat gizi lain seperti protein, besi, seng vitamin A dan vitamin C disingkirkan dari variabel perancu karena dari data asupan pada penelitian primer telah dihitung (dan menunjukkan) tidak ada perbedaan yang bermakna (lampiran 1). Sedangkan yang ditetapkan sebagai variabel perancu adalah status protein dan status besi pra suplementasi.

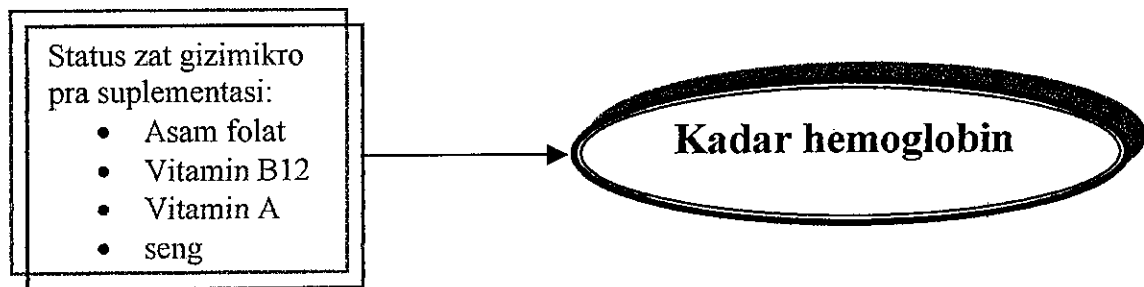
Perdarahan karena kecacingan disingkirkan dengan pemberian obat cacing mebendazole sebelum suplementasi. Keadaan infeksi baik akut maupun kronik disingkirkan dengan memilih sampel yang tidak mengalami infeksi dengan cara anamnesis dan pemeriksaan fisik. Demikian juga dengan kelainan gastrointestinal. Pada subyek yang telah dipilih dilakukan pemeriksaan C *reactive protein* (CRP) untuk mendeteksi infeksi yang tidak terlihat secara klinik. Sampel dengan CRP positif dikeluarkan dari penelitian. Sedangkan daerah penelitian dipilih yang bukan merupakan daerah endemik malaria sehingga sampel tidak terjangkit malaria.

Variabel usia kehamilan terkendali karena pencapaian kadar hemoglobin harapan dapat diprediksikan bila telah mengetahui terlebih dahulu usia kehamilan masing-masing sampel.

Berdasarkan uraian di atas maka disusun sebuah kerangka penelitian pada gambar 9.



Gambar 8. Kerangka teori



Gambar 9. Kerangka konseptual penelitian

3.2. HIPOTESIS PENELITIAN

3.2.1. Hipotesis Mayor

Ada hubungan antara beberapa status zat gizimikro pra suplementasi dengan pencapaian Hb harapan

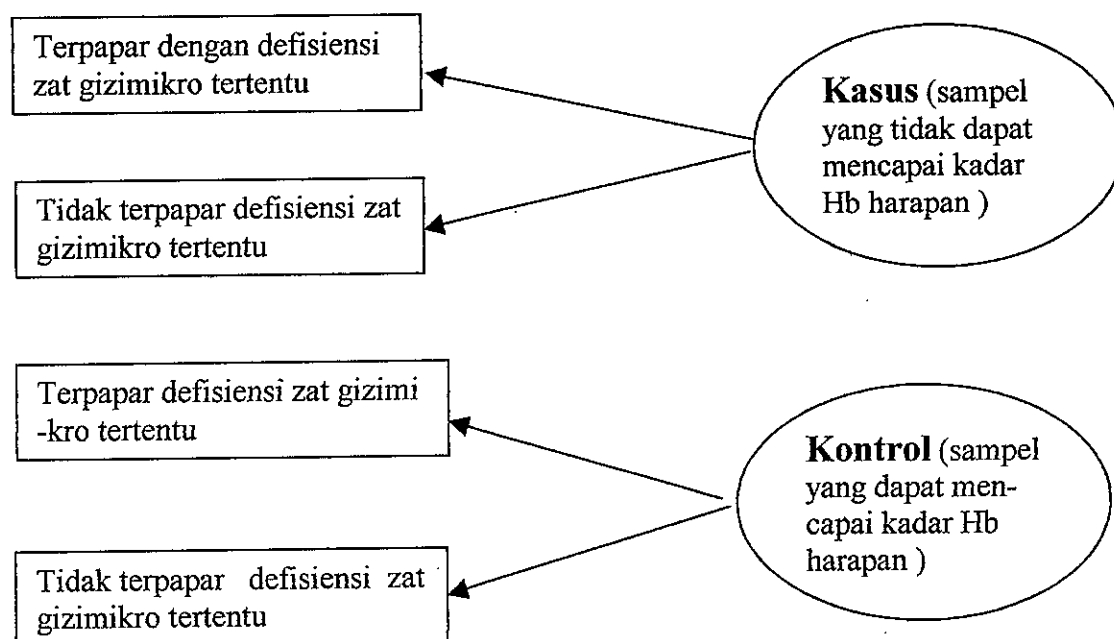
3.2.2. Hipotesis Minor

1. Ada hubungan antara status asam folat pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb harapan.
2. Ada hubungan antara status vitamin B₁₂ pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb harapan.
3. Ada hubungan antara status vitamin A pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb harapan.
4. Ada hubungan antara status seng pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb harapan.

5. Defisiensi folat, vitamin B₁₂, vitamin A dan seng merupakan faktor risiko terhadap kegagalan dalam mencapai kadar hemoglobin harapan pasca suplementasi setelah dikontrol dengan variabel-variabel perancu yang ada.

3.3. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dalam rancangan kasus kontrol. Rancangan kasus kontrol ini adalah untuk meneliti suatu hubungan dengan membandingkan keterpaparan serangkaian kasus terhadap suatu penyakit tertentu dengan pola keterpaparan kelompok kontrol yang dipilih secara cermat dan bebas dari penyakit tersebut.⁶⁶ Dalam rancangan penelitian ini sebagai kasus adalah kelompok yang gagal mencapai kadar hemoglobin harapan sedangkan sebagai kontrol adalah kelompok yang sukses mencapai kadar hemoglobin harapan. Dapat digambarkan dalam gambar 10



Gambar 10. Diagram kasus kontrol penelitian

3.4. VARIABEL DAN DEFINISI OPERASIONAL

Variabel paparan adalah status beberapa zat gizimikro yaitu status folat, status vitamin B₁₂, status vitamin A, status sengk pra suplementasi. Sedangkan keberhasilan mencapai Hb harapan adalah merupakan variabel bebas. Sesudah di kontrol oleh variabel-variabel perancu yaitu status protein dan status besi (serum feritin).

Agar mempermudah pemahaman maka dibuat suatu tabel definisi operasional sebagai berikut.

Tabel 2.
Variabel dan definisi operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Unit	Skala
A. 1.	<u>Variabel paparan</u> Status asam folat	Kadar folat serum pra suplementasi besi yang diperiksa dengan menggunakan IRMA (<i>Imuno Radiometric Assay</i>). Dikategorikan dalam kelompok defisien dan normal. Ambang batas normal adalah 6,7 ng/ml. ⁶⁷	ng/ml	Nominal
2.	Status vitamin B ₁₂	Kadar vitamin B ₁₂ serum pra suplementasi besi yang menggunakan metode IRMA (<i>Imuno Radiometric Assay</i>). Dikategorikan dalam kelompok yang defisien dan normal Ambang batas normal yang dipakai adalah 200 pg/ml. ⁶⁸	pg/ml	Nominal

No.	Variabel	Definisi operasional	Unit	skala
3.	Status vitamin A	Kadar retinol serum pra suplementasi besi yang diperiksa dengan menggunakan metode HPLC (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>). Dikelompokkan dalam kelompok yang defisien dan normal. Ambang batas normal adalah 20 µg/dl. ⁶⁸	µg/dl	nominal
4.	Status seng	Kadar seng serum pra suplementasi besi yang diperiksa dengan menggunakan metode AAS (<i>Atomic Absorbent Spectofotometer</i>). Dikategorikan dalam kelompok yang defisien dan normal. Ambang batas normal adalah 65 µg/dl. ⁶⁸	µg/dl	Nominal
B.	<u>Variabel efek</u>			
	Pencapaian kadar Hb harapan	Keberhasilan suplementasi dalam mencapai kadar hemoglobin harapan pasca suplementasi besi. Nilai Hb harapan ditetapkan dengan cara ekstrapolasi terhadap kurva CDC pada gambar 8 dengan dasar nilai Hb awal dan usia kehamilan pra suplementasi. Suplementasi besi dianggap sukses bila Hb pasca suplementasi sama atau lebih tinggi dibanding Hb harapan. Dianggap gagal bila Hb pasca suplementasi lebih rendah dibanding Hb harapan.		

No.	Variabel	Definisi operasional	Unit	skala
C.	<u>Variabel perancu</u>			
1.	Status protein	Kadar albumin serum pra suplementasi besi yang yang diperiksa dengan menggunakan metode <i>bromocresol green</i> . Dikategorikan dalam kelompok defisien dan normal. Ambang batas normal adalah 3,4 g/dl. ⁶⁸	g/dl	Nominal
2.	Status besi	Kadar feritin dengan menggunakan IRMA. Ambang batas normal adalah 12 µg/dl. ⁶⁷	µg/ml	Nominal

3.5 TEMPAT PENELITIAN

Lokasi penelitian adalah di Kecamatan Karangawen kabupaten Demak Jawa Tengah dan merupakan bagian dari penelitian besar dengan judul **Hubungan antara Status Vitamin A dan Seng Ibu Hamil dengan Keberhasilan Suplementasi Besi.**

3.6. PROSEDUR PENELITIAN

Data yang telah dikumpulkan pada penelitian primer dibersihkan, dan diolah kembali sesuai dengan penelitian ini.

3.7. POPULASI DAN SAMPEL

Populasi dipilih secara purposif dari ibu-ibu hamil yang telah dikumpulkan dalam penelitian primer sejumlah 70 orang dan telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sebagai berikut :

Kriteria inklusi sampel adalah : (1) Usia kehamilan antara 12-24 minggu, (2) tidak menderita penyakit, baik sebagai akibat kehamilan, maupun penyakit lain, (3) Belum pernah mendapat suplementasi besi, (4) Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi sampel adalah : (1) Kehamilan gemeli, (2) janin dengan malformasi berat, (3) mengalami perdarahan selama suplementasi, (4) abortus, (5) menderita penyakit, baik yang disebabkan karena kehamilan maupun karena penyakit lain, (6) mengalami gangguan gastrointestinal (diare, muntah, gastritis) selama suplementasi besi, (7) pindah ke alamat yang tidak terjangkau lagi oleh peneliti, (8) tablet besi yang dikonsumsi kurang dari 75% dari seluruh tablet yang seharusnya, (9) mengonsumsi preparat besi dari sumber lain, (10) mencabut kesediaan mengikuti penelitian .

Dari 70 sampel terpilih yang tidak dapat mencapai kadar hemoglobin harapan ada 27 orang ibu, sedangkan yang dapat mencapai kadar hemoglobin harapan sebanyak 43 orang ibu. Kemudian ibu dengan CRP positif dikeluarkan dari penelitian sehingga diperoleh 20 kasus. Untuk meningkatkan power penelitian maka kelompok kasus dibanding kelompok kontrol ditetapkan 1:2 (20 kasus dan 40 kontrol).⁶⁹

3.7. PENGUMPULAN, PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA

Pengumpulan data telah dilakukan dalam penelitian primer. Pengolahan dan analisis dilakukan dengan menggunakan komputer perangkat lunak yaitu SPSS PC versi 10.0 . Dari data yang telah ada pada penelitian primer sampel dengan CRP positif dikeluarkan dari penelitian. Dari 27 sampel yang tidak berhasil mencapai kadar hemoglobin harapan diambil yang CRP negatif sehingga

kelompok kasus diperoleh 20 sampel. Pada kelompok kontrol yang dapat mencapai kadar hemoglobin harapan sebanyak 43 sampel dikeluarkan yang mempunyai CRP positif sebanyak 1 sampel dan sisanya diambil secara random dengan menggunakan komputer sebanyak 40 sampel sebagai kelompok kontrol. Kemudian data disunting, ditabulasi, dan dibersihkan serta dilakukan analisis.

Tahap-tahap analisis :

Tahap pertama.

Analisis dilakukan untuk menghitung status gizi dari seluruh sampel. Sehingga dapat didiskripsikan bagaimana status folat, vitamin B12, seng, vitamin A, feritin dan albumin pra suplementasi dengan disusun tabel frekwensi. Kemudian dilakukan dengan proses yang sama untuk mendiskripsikan asupan-asupan zat gizi termasuk asupan zat penghambat dan pemacu absorpsi besi. Kemudian dibuat variabel-variabel baru yaitu dengan ambang batas tertentu dan kelompok yang dapat mencapai kadar hemoglobin harapan dan kelompok yang tidak dapat mencapai kadar hemoglobin harapan sehingga diperoleh tabel frekwensi yang dapat mendiskripsikan status zat gizimikro dengan pencapaian kadar hb harapan.

Tahap kedua

Pada tahap ini dilakukan analisis inferensial untuk menguji hipotesis yang telah disusun. Untuk menguji hipotesis minor nomor 1 sampai dengan hipotesis minor nomor 4 dibuat tabel silang dengan menempatkan variabel paparan dalam lajur dan variabel efek dalam kolom dari tabel tersebut. Besar risiko dihitung

menggunakan *rasio odds*. Kemaknaan dinilai berdasarkan nilai batas atas dan nilai batas bawah dari interval kepercayaan pada batas 95%. Apabila nilai-nilai 95% interval kepercayaan menyeberangi angka 1, maka dinyatakan bahwa besar risiko tidak bermakna atau tidak ada hubungan antara status gizimikro tertentu pra suplementasi dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan. Sebaliknya bila tidak menyeberangi angka satu, maka dinyatakan bahwa besar risiko tersebut bermakna atau ada hubungan antara status zat gizimikro tertentu pra suplementasi dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan.^{66,69}

Uji multivariat dikerjakan dengan menggunakan regresi logistik majemuk (*multiple logistic regression*), untuk menguji hipotesis minor nomor 5. Semua variabel baik variabel paparan maupun variabel perancu dinyatakan sebagai variabel bebas, sedangkan variabel efek dinyatakan sebagai variabel terikat. Metode yang digunakan adalah metode *backward*. Dengan metode tersebut variabel yang nilai *p* nya paling besar akan dikeluarkan secara bertahap, sehingga didapat suatu model akhir yang paling tepat untuk menggambarkan hubungan antara variabel-variabel bebas secara bersama-sama dengan kejadian keberhasilan suplementasi besi. Variabel-variabel yang masih berada dalam persamaan model akhir adalah variabel yang mempunyai hubungan bermakna dengan variabel terikatnya. Nilai *exp β* dari variabel tersebut di dalam model akhir menunjukkan besar risiko dari variabel tersebut dari efek yang dipelajari.^{66,69}

Hanya persamaan dalam model akhir yang disajikan dalam tabel untuk laporan hasil penelitian ini

3.7. JADWAL PENELITIAN

Penelitian primer dilakukan selama 12 bulan sedangkan dalam penelitian ini karena sudah dilakukan pada penelitian primer hanya dilakukan selama 3 bulan untuk pengolahan dan analisis data saja.

BAB 4

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4. 1. HASIL PENELITIAN

4.1.1. Gambaran status gizi sampel

Secara umum gambaran status gizi dari 60 orang ibu hamil yang terpilih sebagai sampel adalah seperti pada tabel 2.

Tabel 2.
Status gizi ibu hamil pra suplementasi (n=60)

Status gizi	Defisiensi		tidak defisiensi		total
	n	%	n	%	
Asam folat (ambang 6,7 µg/dl)	28	46,7	32	53,3	60
Vitamin B ₁₂ (ambang 200pg/ml)	40	66,7	20	33,3	60
Seng (ambang 65 µg/dl)	34	56,7	26	43,3	60
Vitamin A (ambang 20 µg/dl)	7	11,7	53	88,3	60
Albumin (ambang 3,4g/dl)	0	0	60	100	60
Feritin (ambang 12 ng/dl)	16	26,7	44	73,3	60

Tidak ditemukan responden dengan defisiensi protein karena pada saat penelitian ada Jaringan Pengaman Sosial berupa susu, sehingga status protein tidak dimasukkan dalam variabel perancu karena tidak ada yang mengalami defisiensi protein. Defisiensi beberapa zat gizi mikro seperti vitamin B₁₂, seng dan folat cukup tinggi. Defisiensi besi tidak terlalu tinggi demikian juga dengan defisiensi vitamin A.

4.1.2. Asupan zat gizi selama suplementasi

Rerata asupan energi perhari sebesar 2204 Kalori, masih berada dibawah jumlah yang dianjurkan dalam Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi 1998⁵⁵ yaitu

sebesar 2485 Kalori perhari. Sedangkan rerata asupan protein adalah 72 g/hari di atas angka yang dianjurkan pada Widyakarya Nasional Pangan dan Gizi 1998⁵⁵ yaitu 60g/hari. Sedangkan asupan besi perhari adalah 19 mg sangat jauh dibawah angka anjuran yaitu 45 mg/hari. Namun asupan vitamin A cukup tinggi yaitu di atas angka kecukupan yang dianjurkan. Asupan seng perhari sesuai dengan angka kecukupan yang dianjurkan yaitu 20 mg/hari. Asupan zat gizi antara kelompok kasus dan kontrol menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna (lampiran 1)

4.1.3. Keberhasilan suplementasi besi

Sesuai dengan tujuan penelitian, dilakukan analisis untuk menghitung proporsi responden yang dapat mencapai kadar hemoglobin harapan dengan defisiensi zat gizimikro tertentu. Diperoleh perbandingan sebagai berikut

Tabel 3.
Status gizimikro folat, vitamin B₁₂, seng, vitamin A pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hemoglobin harapan

Status zat gizimikro		Keberhasilan mencapai kadar hemoglobin harapan			
		Gagal		Sukses	
		n	%	n	%
Asam folat	Defisiensi	12	42,0	16	58,0
	Normal	8	25,0	24	75,0
Vitamin B ₁₂	Defisiensi	13	32,5	27	67,5
	Normal	7	35,0	13	65,0
Seng	Defisiensi	15	44,1	19	55,9
	Normal	15	19,2	21	80,8
Vitamin A	Defisiensi	6	85,7	1	14,3
	Normal	13	26,4	40	73,6

4.2. PENGUJIAN HIPOTESIS.

Untuk menguji hipotesis-hipotesis minor yang telah diajukan, maka dilakukan serangkaian analisis inferensial dengan tahap-tahap sesuai dengan tahapan pengajuan hipotesis. Untuk menguji hipotesis 1 sampai 4, disusun tabel silang. Untuk mempelajari besar risiko setiap variabel paparan (status Folat, B₁₂, Vitamin A dan Seng pra suplementasi) terhadap efek yang ditetapkan tanpa memperhitungkan variabel perancu.

Untuk menguji hipotesis nomor 5 dilakukan uji multivariat regresi logistik ganda (*multiple logistic regression*) dengan memasukkan semua variabel bebas yang ada dalam analisis terhadap variabel efek yang dinyatakan sebagai variabel terikat. Metode yang dipakai adalah metode *backward*, dimana dengan metode itu, variabel yang p valuenya paling besar akan dikeluarkan secara bertahap, sehingga diperoleh model akhir yang paling tepat.

Metode ini menggambarkan hubungan antara variabel-variabel bebas secara bersama-sama dengan kejadian munculnya efek. Dengan demikian variabel-variabel bebas yang masih tersisa dalam model merupakan determinan dari munculnya efek. Apabila status folat, B₁₂, Vitamin A, seng, dan feritin muncul dalam model akhir maka variabel-variabel tersebut merupakan faktor risiko munculnya efek yang dipelajari. Besar risiko dari masing-masing variabel dilihat dari nilai *exp B* dalam model akhir tersebut.

4.2.1. Pengujian hipotesis nomor 1.

Ada hubungan antara status folat pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb Harapan.

Tabel 4.
Besar risiko defisiensi folat pra suplementasi dengan pencapaian kadar hb Harapan pasca suplementasi besi.

Status folat Pra suplementasi besi	Pencapaian kadar hb harapan		
	gagal	sukses	total
Defisien	12	16	28
Normal	8	24	32
Total	20	40	60

OR = 2,25 (95% CI = 0,76 – 6,73)

Dari tabel 4 terlihat dari 20 sampel yang gagal mencapai kadar hb harapan ternyata yang mengalami defisiensi folat sebanyak 12 sampel. Pada kelompok yang sukses dalam mencapai kadar Hb harapan sebanyak 40 sampel yang mengalami defisiensi folat sebanyak 16 sampel. Besar risiko defisiensi folat terhadap kejadian gagal mencapai kadar Hb harapan pasca suplementasi adalah 2,25 (95% CI = 0,76-6,73) maka disimpulkan bahwa folat bukan merupakan faktor risiko terhadap keberhasilan mencapai kadar Hb harapan pasca suplementasi. Kedua kelompok dengan defisiensi atau tidak defisiensi mempunyai kemungkinan yang sama untuk gagal atau sukses dalam mencapai kadar hemoglobin harapan. Dengan demikian hipotesis nomor 1 ditolak, sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan antara status asam folat terhadap pencapaian kadar Hb harapan.

4.2.2. Pengujian hipotesis nomor 2.

Ada hubungan antara status Vitamin B₁₂ pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb Harapan.

Tabel 5.
Besar risiko defisiensi vitamin B₁₂ pra suplementasi terhadap pencapaian kadar hb harapan.

Status vitamin B ₁₂ Pra suplementasi	Pencapaian hb harapan		total
	gagal	sukses	
Defisien	13	27	40
Normal	7	13	20
Total	20	40	60

OR = 0,89 (95 % CI = 0,75 – 6,73)

Dari tabel 5 terlihat bahwa kelompok yang gagal mencapai kadar hb harapan sebanyak 20 sampel, yang mengalami defisiensi vitamin B₁₂ sebanyak 13 sampel. Sedangkan 40 sampel yang sukses dalam mencapai kadar hb harapan yang mengalami defisiensi vitamin B₁₂ ternyata sebanyak 27 sampel. Besar risiko defisiensi vitamin B₁₂ dalam mencapai kadar hb harapan adalah 0,894 (95 % CI = 0,75-6,73). Sehingga hipotesis nomor 2 ditolak. Tidak ada hubungan antara status B₁₂ dengan keberhasilan pencapaian kadar Hb harapan.

4.2.3. Pengujian hipotesis nomor 3.

Ada hubungan antara status seng pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb Harapan.

Tabel 6.
Besar risiko Defisiensi seng pra suplementasi dengan
pencapaian kadar hb harapan.

Status seng Pra suplementasi	Pencapaian kadar hb harapan		
	gagal	sukses	total
Defisien	15	19	34
Normal	5	21	26
Total	20	40	60

OR = 3,316 (95 % CI = 1,01 – 10,86)

Dari tabel 6 dapat dilihat bahwa pada kelompok yang gagal dalam mencapai kadar hb harapan sebanyak 20 sampel sebagian besar (15 sampel) mengalami defisiensi seng, sedangkan kelompok yang sukses dalam mencapai kadar Hb harapan sebanyak 40 sampel yang mengalami defisiensi seng sebanyak 19 sampel. *Odds Ratio* defisiensi seng terhadap kegagalan mencapai Hb harapan adalah 3,316 (95% CI = 1,01-10,86) maka dapat disimpulkan bahwa defisiensi seng merupakan faktor risiko terhadap kejadian kegagalan mencapai nilai Hb harapan. Dengan demikian hipotesis nomor 3 diterima. Ada hubungan antara status seng dengan pencapaian kadar Hb harapan.

4.2.4. Pengujian hipotesis nomor 4.

Ada hubungan antara status vitamin A pra suplementasi dengan pencapaian kadar Hb Harapan.

Tabel 7.
Besar risiko defisiensi vitamin A terhadap kegagalan
mencapai kadar hb harapan.

Status vitamin A Pra suplementasi	Pencapaian kadar hb harapan		
	gagal	sukses	total
Defisien	6	1	7
Normal	14	39	53
Total	20	40	60

OR = 16,71 (95 % CI = 1,84 – 151,34)

Dari tabel 7 dapat dilihat bahwa pada kelompok yang gagal mencapai kadar hb harapan sebanyak 20 sampel ada 6 sampel dengan defisiensi vitamin A. Sedangkan kelompok yang sukses mencapai kadar hb harapan (40 sampel) hanya 1 sampel yang mengalami defisiensi vitamin A. Besar risiko defisiensi vitamin A terhadap kegagalan dalam mencapai kadar hb harapan adalah 16,71 (95% CI = 1,84-151,34), maka dapat disimpulkan bahwa defisiensi vitamin A merupakan faktor risiko terhadap kejadian kegagalan mencapai nilai Hb harapan. Dengan demikian hipotesis nomor 4 diterima, berarti ada hubungan antara status vitamin A dengan pencapaian Hb harapan.

4.2.5. Pengujian hipotesis nomor 5.

Defisiensi Folat, B₁₂, Vitamin A dan seng serta status besi dan pra suplementasi merupakan faktor risiko dalam mencapai kadar Hb Harapan pasca suplementasi.

Pada analisis ini, dimasukkan variabel-variabel bebas status folat, B₁₂, status vitamin A dan seng serta besi pra suplementasi (status protein tidak

dimasukan karena tidak ada yang mengalami defisiensi protein). Variabel terikat yang dimasukkan adalah variabel efeknya yaitu pencapaian kadar Hb harapan. Hasil lengkap dari model akhir uji regresi logistik pada analisis ini dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8.
Model akhir uji regresi logistik untuk variabel terpengaruh keberhasilan mencapai kadar hemoglobin harapan pasca suplementasi.

Variabel	B	SE	Wald	df	Si g	Exp(B)
Status Vit. A	2,81	1,12	6,27	1	0,01	16,71
Konstanta	-1,79	1,08	2,75	1	0,09	0,16

Dalam model akhir tabel 8 terlihat bahwa variabel-variabel yang mempunyai hubungan dengan keberhasilan mencapai Hb harapan adalah status vitamin A pra suplementasi (rasio odds = 16,71) Hal ini berarti bahwa defisiensi vitamin A pra suplementasi merupakan faktor risiko kegagalan (16 kali lipat) dalam mencapai kadar Hb harapan pasca suplementasi. Sedangkan variabel yang lain seperti seng, folat dan feritin tidak terdapat dalam model akhir, sehingga dianggap tidak mempengaruhi pencapaian kadar Hb harapan.

4.3. PEMBAHASAN

Dari gambaran umum status gizi 60 sampel ibu hamil yang masuk dalam penelitian ini ternyata tidak ada yang kekurangan protein. Defisiensi beberapa zat

UPT-PUSTAK-UNDIP

gizimikro lain ternyata cukup tinggi untuk folat (46,7%), B₁₂(66,7%), dan seng (56,7%).

Untuk status vitamin A dan status besi tidak terlalu tinggi, hal ini mengindikasikan bahwa kemungkinan penyebab tingginya prevalensi anemia bukan hanya status besi saja, namun karena defisiensi zat gizi mikro yang lain.

Status gizi yang rendah sangat mungkin berhubungan dengan asupan gizi yang rendah pula. Data asupan yang diperoleh mendukung hal tersebut. Rerata asupan energi per hari karbohidrat memberi kalori terbesar. Sehingga dapat dikatakan bahwa makanan dari sumber karbohidrat mendominasi asupan sehari-hari, maka dimungkinkan sumber besi, seng dan vitamin A berasal dari sumber nabati yang ketersediaan biologi (bioavailability) rendah.

Ada hubungan antar asupan zat gizi dan antar status zat gizimikro. Sehingga defisiensi zat gizimikro tunggal jarang ditemui. Defisiensi salah satu zat gizimikro yang kebetulan diteliti merupakan bagian dari defisiensi zat gizimikro yang lain yang lebih luas.^{46,71}

Pada penelitian ini ternyata tidak ada hubungan antara status folat dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan hal terjadi karena kemungkinan pemeriksaan serum folat yang mungkin belum cukup tepat untuk mengukur status folat itu sendiri. Sedangkan pada penelitian primer tidak ada sampel yang mengalami defisiensi folat karena ambang batas yang digunakan lebih rendah dan menyarankan untuk menggunakan nilai ambang yang lebih tinggi atau menggunakan pemeriksaan homosistein yang mungkin lebih akurat.⁵²

Beberapa penelitian mengatakan bahwa pada prevalensi defisiensi folat yang tinggi maka akan ditemui prevalensi defisiensi besi yang tinggi pula. Hal ini karena ada hubungan yang erat antara metabolisme besi dan folat.⁵¹ Suplementasi besi bersama folat sampai saat ini tetap dilaksanakan karena pada penelitian penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa defisiensi folat dapat meningkatkan kejadian neural tube defect, dan menurunkan pertumbuhan kanker serta penyakit jantung.^{50,51} Sedangkan dalam penelitian ini kemungkinan defisiensi folat telah dalam perjalanan suplementasi telah dapat meningkat sehingga dengan suplementasi tersebut dapat menutup kekurangan folat.

Tingginya prevalensi vitamin B₁₂ ternyata tidak menunjukkan adanya hubungan dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan. Sedangkan vitamin B₁₂ sendiri berhubungan dengan metabolisme besi karena fungsinya dalam mengaktivasi folat dalam bentuk aktifnya. Padahal dalam penelitian ini tidak ditemukan adanya hubungan antara status folat pra suplementasi dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan yang kemungkinan karena penentuan status folat yang kurang tepat. Sehingga kemungkinan hubungan vitamin B₁₂ dan folat menjadi kecil dalam mempengaruhi metabolisme besi yang pada akhirnya pencapaian kadar hemoglobin harapan pasca suplementasi.

Prevalensi defisiensi seng yang tinggi kemungkinan disebabkan karena kadar seng akan mengalami penurunan pada kehamilan.^{71,72} Defisiensi seng ternyata merupakan salah satu risiko dalam mencapai kadar hemoglobin harapan. Pada kelompok yang defisiensi seng kemungkinan untuk gagal mencapai kadar

hemoglobin harapan sebesar 3,31 kali lipat dari kelompok yang tidak defisiensi seng. Sedangkan pada kelompok defisiensi vitamin A mempunyai kemungkinan untuk gagal dalam mencapai kadar hemoglobin harapan sebesar 16,71 kali lipat dari kelompok yang tidak defisiensi vitamin A.

Dari keseluruhan variabel yaitu folat, vitamin B₁₂, seng, vitamin A, status besi dan status protein setelah diuji dengan analisis multi regresi logistik dengan metode *backward* ternyata yang terdapat dalam model akhir adalah vitamin A. Sehingga dapat dikatakan bahwa status vitamin A pra suplementasi mempengaruhi pencapaian kadar hemoglobin. Bukan status besi pra suplementasi.

Hasil perhitungan tabel silang yang diperoleh untuk status vitamin A Ornya adalah 3,31 (95% CI =1,84-151,43) hal ini menunjukkan bahwa sampel terlalu kecil sehingga untuk mengeneralisasi pada populasi yang lebih besar kurang tepat.

BAB 5

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. SIMPULAN

1. Tidak ada hubungan antara defisiensi folat dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan, berarti defisiensi folat bukan merupakan faktor risiko dalam mencapai kadar hemoglobin harapan.
2. Tidak ada hubungan antara defisiensi vitamin B₁₂ dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan, berarti defisiensi vitamin B₁₂ bukan merupakan faktor risiko dalam mencapai kadar hemoglobin harapan.
3. Ada hubungan antara defisiensi seng dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan, ibu hamil yang defisiensi seng memiliki kemungkinan untuk gagal mencapai kadar hemoglobin harapan sebesar 3,31x lebih besar.
4. Ada hubungan antara defisiensi vitamin A dengan pencapaian kadar hemoglobin harapan, ibu hamil dengan defisiensi vitamin A memiliki kemungkinan untuk gagal mencapai kadar hemoglobin harapan sebesar 16,71x lebih besar.
5. Dari semua variabel pengaruh yang dianalisis (status feritin, folat, vitamin B₁₂, seng, vitamin A), vitamin A yang berhubungan dalam pencapaian kadar hemoglobin harapan.

5.2. SARAN

Penentuan status folat dapat menggunakan pemeriksaan homosistein yang kemungkinan lebih akurat dalam menggambarkan status folat daripada pemeriksaan dengan serum folat.

Kemungkinan perlu pemeriksaan status gizimikro vitamin A dan seng pada awal kehamilan untuk menentukan jenis suplementasi yang akan diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. UNICEF/UNU/WHO/MI. Preventing Iron Deficiency in Women and Children. International Nutrition Foundation. New York. 1988:9.
2. WHO. Iron Deficiency Anemia: Assesmmment, Prevention and Control. A Guide Programme Managers. Mac Millan/ceuterieck. Genewa.2001:7-10.
3. Suharyo H. Pemetaan Anemia Gizi dan Faktor-faktor Determinan pada Ibu Hami dan Anak Balita Jawa Tengah. Kerjasama Lemlit UNDIP Kanwilkes Tingkat Provinsi Jawa Tengah. 1999:3.
4. Hoffbrand AV, Petit JE. Essential Haematology. (Kapita Selekt hematologi). Ed 2. Diterjemahkan oleh Iyan Darmawan. ECG. Jakarta. 1996:12-44.
5. Stuart Gillespie . Major Issues in the Control of Iron Deficiency . The Micronutrient Initiative . Unicef. 1998: 7-9,54-57.
6. Stoltzfus RJ. Defining Iron-Deficiency to Prevent Anemia in Public Health terms : A time for reflection. J.Nutr 2001 :131 suppl 565-567.
7. Dalman PR, Yip R, Oski F.A. Iron Deficiency and Related Nutrition Anemias. In : Nathan DG, Oski FA, Editors. Hematologi of infancy and childhood . 4th Ed.WB. 1993: 413-450.
8. De Mayer. Pencegahan dan Pengawasan Anemia Defisiensi Besi. WHO. Jenewa. Diterjemahkan oleh Ronarty DH. Widya Medika. 1993: 11-18.
9. Narins DMC, Minerals. In Mahan LK and Arlin MT. Editors Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. Philadelphia: WB Saunders Co. 1992: 40-109,118-128.
10. Muhilal. Sumarno. Komari. Riview of Survey and Suplementastion Studies of Anemia in Indonesia. Food and Nutrition Buletin. 1996 .17. (1):3-6.
11. Martoatmojo S. et al . Pencegahan Anemia Gizi Besi pada Kehamilan dengan Suplementasi Sulfas Ferrosus melalui Pusat Kesehatan Masyarakat. Penelitian Gizi dan Makanan. 1980. (4): 3-13.

12. WHO. Maternal Health Safe Motherhood Programme. Division of Family Health. Iron supplementation during Pregnancy: Why aren't Women complying? A review of available information. Geneva. WHO. 1990:10-14.
13. Beaton G.H. Iron Need During Pregnancy. Do we need to rethink our target. *Am. J.Clin. Nutr.* 2000.72 (suppl) 234-565.
14. Hertanto WS. Hubungan antara status vitamin A dan Seng ibu hamil dengan keberhasilan suplementasi besi. Disertasi. UNDIP. 2002: 102.
15. Watts DL. Trace Elements and Other Essential Nutrients. Writers Block. Dallas. USA. 1997:15-20, 96-116.
16. Ronnenberg AG. Et al. Anemia and Deficiencies of Folate and Vitamin B₆ are Common and Vary with Season in Chinese Women of Childbearing age. *Community and International Nutrition*. 2000: 2703-2709.
17. Gibson .RS. Principles Nutritional Assessment. A laboratory Manual. Oxford University Press. New York. USA: 1992:143-154.
18. Lessky E.A. Broek NR.VD. Etiology of Anemia in Pregnancy in South Malawi. *Am.J.Clin.Nutr.* 2000. 72 (suppl) 56-247.
19. Lee GR.Foerstery, Lukens J. Parakevas F, Greer JP, Roovers GM. Winthrobe's Clinical Hematology 10 rd ed. Pennsylvania: William and Wilkins; 1999: 897-940, 979-1021.
20. Berdanier CD. Advanced Nutrition : Micronutrients. CRC Press. Boca Raton. 1998: 1-4, 112-124.
21. Whitney EN, R.S. Rolfes, Cataldo CB. Understanding Normal and Clinical Nutrition. Second edition. New York. West Publ. Co. 1987: 408-427.
22. Griffiths WJH, Kelly AI, Cox TM. Inherited disorders of Iron storage and transport. *Molecular medicine today*, 1999. Vol 5 : 431-438.
23. Ensminger AH, Ensminger ME, Kolande JE. ,Robson JRK.The Concise Encyclopedia of Food and Nutrition. CRC press Boca Raton.1995 :588-591.
24. Tobin BW, Beard JL. Iron dalam Wolinsky I &Driskell. JA. Sport Nutrition, Vitamin and Trace Element. Boca Raton: CRC Press, 1997:137-156
25. Wood RJ, Han O. Recently identified molecular aspect of intestinal iron absorpsi. *J Nutr*. 1998: 128 : 1841-1844.

26. Fairbank VF. Iron in medicine and nutrition. Dalam Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins Maryland, USA. 1999 : 193-221.
27. Nixon P Iron Transport, Storage and overload. Biochemistry Home Page. Biochemistry Department. The University of Queensland Australia. 2000. [http://biosci.uq.edu.au/GMC/iron over 00.html](http://biosci.uq.edu.au/GMC/iron%20overload.html).
28. Brody T. Nutritional Biochemistry. Academic Press California. USA, 1994 : 527-544.
29. Claudio VS, Laguna RT. Nutritional and Diet Therapy Dictionary. Third ed. Chapman & Hall. New York. USA. 1991 : 111.
30. Cunningham, F G, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankin GDV et al. William. Obstetrics : Hematological Disorders. 20th ed. USA. Prentice Hall International Inc. 1997: 1163-83.
31. Bothwell TH. Iron Requirement in Pregnancy and Strategies to Meet Them. Am J Nutr; 2000: 72 suppl : 71- 265.
32. Nalubola R, Nestel P. The Effect of vitamin A nutrition on health : A review. ILSI and USAID. Washington: ILSI Press; 1999.
33. Alnwick D, et al. Vitamin A and Iron interaction. International Vitamin A consultative Group (IVACG). Statement. Washington: The IVACG Secretariat; 1998.
34. Almatsier S. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. Gramedia pustaka utama. 2001. 185-190, 149-157.
35. Sommer A. Vitamin A Deficiency and Xerophthalmia. Dalam Strickland GT. Hunter's tropical Medicine and Emerging Infections Diseases. 8th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 2000: 940-3.
36. Lapidus OA. Nutrition in Pregnancy: mineral and vitamin supplements. Am J Clin Nutr 2000: 72 Suppl: 280-90.
37. Bloem MW. Independence of vitamin A and iron : an important association for programmes of anemia control. Proc Nutr Soc 1995;54:501-8.

38. Miller J. Vitamin A, Iron and Anemia: from observation to hypothesis. Nutrition bytes. 1998; 14 A available from <http://www.Medsch.ucla.edu/som/ddo/biochem/nut-1998/ByteV4N2/V4N2mill.html>.
39. Scultink W and Groo R. The Influence of vitamin A on Iron Status and Possible Consequence for Mikronutrient Interaktion: Impact on Child Health and Nutrition. UNAID/FA. Washington DC. 1998: 28-35.
40. Garcia-Casal MW. Et al. Vitamin A and beta carotene can improve non heme iron absorption from rice, wheat and corn by human. J Nutr 1998;128: 646-50.
41. Wolde-Gabriel Z, West CE, Gebru H Interrelationship between vitamin A, iodine and iron status in school children in Shoa Region. Central Ethiopia. Br J Nutr 1993; 70 :593-607.
42. Bloem MW, Wedel M, Egger RJ. Iron Metabolism and vitamin A deficiency in children and Northeast Thailand. Am J Nutr 1989; 50 :332-8.
43. Suharno D, et al. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anemia in pregnant women in West Java, Indonesia. Lancet. 1993; 342: 1325-8.
44. Roodenburg AJ, et al. Comparison between time dependent change in iron metabolism of rats induced by marginal deficiency of either vitamin A or iron. Br J Nutr 1994; 71:623-36.
45. Christian P, West KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. Am J Clin Nutr 1998; 68 Suppl:435-41.
46. Lonnerdal B Iron -Zinc - copper interaction. Micronutrient Interaction: Impact on child health and nutrition. Washington : the USAID/FAO; 1993
47. Hidayat A. Seng (zinc): Essential bagi kesehatan. Majalah Ilmiah fakultas Kedokteran USAKTI 1999; 18:19-26.
48. Turnham DI. Vitamin, Iron and haemopoiesis. Lancet 1993; 342:312-3.
49. WHO. Trace Element in Human Nutrition and Health. Macmillan/Ceuterick. Geneva. 1996: 72-101, 123-139.
50. McLaren DS. B group vitamin in the news. Medical Progress 2002; 29 :8-12

51. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis. An integrated scheme. *J nutr* 2000; 130:129-32.
52. Monge R Faiges F, Rivero A. Iron and folat status in urban and rural Costa Rica teenagers. *Food and Nutrition Bulletin* 2001; 22: 45-51.
53. Henly D, Nixon P. Nutrition in Pregnancy, GMC Biochemistry Web Page. The University of Queensland. 1998. Available from : URL : [http:// biosci. Uq. Edu. Au. / GMC / nutpreg. html](http://biosci.Uq.Edu.Au/GMC/nutpreg.html), 1998: 10.
54. Saifudin AB editors. Anemia dalam Kehamilan. Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. JNPKKR-POGI Jakarta. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo : 2000 : 281-4.
55. Muhilal F, Jalal dan Hardiansyah. AKG yang dianjurkan. Risalah Widyakarya Pangan dan Gizi. LIPI. Jakarta. 1998; 843-879.
56. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response *Am J. Clin Nutr.* 1987: 46 : 329.
57. Subowo , *Imunologi Klinik*. Cetakan ke 10, Bandung : Angkasa : 1993
58. Hellen Keller International (HKI). Iron Deficiency anemia in Indonesia. New York: The HKI: 1997.
59. Viteri FE, et al. Iron Supplementation of normal and iron deficiency rat, Retention of daily and intermittent iron supplement. *J. Nut* 1995:125.
60. Fatimah M dan Rohadi W. Efektivitas Suplementasi zat besi pada balita. *Media Medika Indonesiana* 1997: 32 :169-76.
61. Saidin M. Sukarti S, Martuti S. Efektivitas Suplementasi pil besi dua kali seminggu dan satu kali sehari pada ibu hamil. *Penelitian Gizi dan Makanan* jilid 19. Bogor: Depkes RI: 1996: 9-101.
62. Liu Xu Nian et al. Intermittent iron supplementation in Chinese preschool children is efficient and safe, *Food and Nutrition Bulletin*. 1995:16 (2) :139-145.
63. Zavaleta N, Respicio G, Garcia T. Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girls in Lima Peru.

Symposium: Improving Adolescent Iron Status before Child bearing.
Washington DC: American Society for Nutritional Sciences: 1999 : 462-5

64. Sumarno I, Saraswati E. Prihantini S. Dampak suplementasi pil besi folat dan vitamin C terhadap peningkatan kadar Hb pada ibu anemia.. Buletin Penelitian Gizi jilid 20. Bogor : Puslitbang Gizi ;1997:12-18.
65. Muslimatun S Schimidt, Schultnk, West CE, Hauvast JGAJ, Gross R, Muhilal. Weekly Supplementaion with Iron and Vitamin A during pregnancy Increases Hemoglobin Concentration but decreases serum feritin concentration in Indonesia Pregnancy Women. J Nutr 2001;131: 1288-94.
66. Sudigdo S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Bina Putra Aksara. Jakarta. 1995: 68-92.
67. Hendrik Friis,et al. HIV and other predictor of serum folat, serum feritin, and hemoglobin in pregnancy : a cross-sectional study in Zimbabwe. Am J Clin Nut : 2001 : 1066-1073.
68. Fidanza F. Nutritional Status Assesment. A manual for populaton studies. First ed. Chapman & Hall. London. UK 1991: 355-400.
69. Endang Purwaningsih. Personal Communication. 2003.
70. Singgih Santoso, SPSS Statistik Multivariat Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia . Jakarta. 2002: 81,199.
71. Agget PJ. Campbel DM, Kenneth. The Metabolism of Trace element in Pregnancy. In Ranjit Kc, Ed. Trace Element in Nutrition of Children II. Raven Press. 1991 :27-48.
72. Tamura T, Goldenberg RL, Jhonston KE, Dubord. Maternal Plasma Zinc Concentration and Pregnancy outcome. Am. J. Clin. Nutr. 2000 (71) 109-13.